

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 10 月 3 日 (03.10.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/076959 A1(51) 国際特許分類: C07D 263/32, 263/34, 413/12,  
413/14, 417/12, A61K 31/421, 31/422, 31/427, 31/4439,  
31/4709, 31/5377, A61P 3/06, 3/10, 43/00市 北区桂木 2 丁目 1 2 番地の 1 2 Hyogo (JP). 木村  
宏之 (KIMURA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒590-0975 大阪府  
堺市 大浜中町 1 丁 2 番 2 0 号 8 0 8 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/02741

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044  
大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目 2 番 1 4 号 藤村  
大和生命ビル Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2002 年 3 月 22 日 (22.03.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

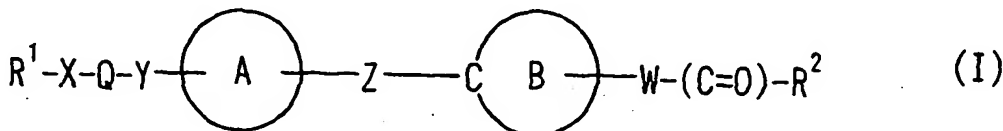
(30) 優先権データ:  
特願 2001-85572 2001 年 3 月 23 日 (23.03.2001) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品  
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,  
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修  
町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特  
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 百瀬 祐 (MO-  
MOSE, Yu) [JP/JP]; 〒665-0847 兵庫県 宝塚市 す  
みれが丘 2 丁目 8 番 7 号 Hyogo (JP). 前川 毅志  
(MAEKAWA, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒636-0124 奈良県 生  
駒郡斑鳩町五百井 1 丁目 2 番 2 1 号 Nara (JP). 井元  
広士 (IMOTO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒525-0027 滋賀県 草  
津市 野村 6 丁目 1 0 番地 1 2 Shiga (JP). 小高 裕之  
(ODAKA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒651-1223 兵庫県 神戸添付公開書類:  
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: FIVE-MEMBERED HETEROCYCLIC ALKANOIC ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 5 員複素環アルカン酸誘導体

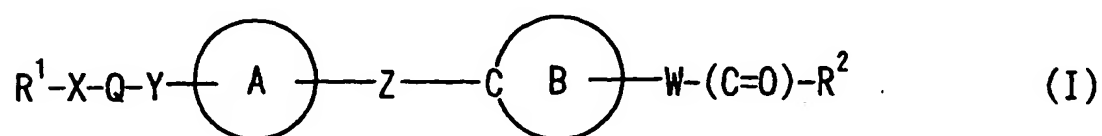
(57) Abstract: A compound represented by the general formula (I) [wherein R<sup>1</sup> represents an optionally substituted five-membered heterocyclic group; X represents a bond, etc.; Q represents a C<sub>1-20</sub> divalent hydrocarbon group; Y represents a bond, etc.; ring A represents an aromatic ring optionally having one to three substituents; Z represents -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z<sup>1</sup>- (n is an integer of 0 to 8 and Z<sup>1</sup> represents a bond, etc.), etc.; ring B represents a five-membered heterocycle optionally having one to three substituents; W represents a C<sub>1-20</sub> divalent saturated hydrocarbon group; and R<sup>2</sup> represents -OH, etc.]; or a salt of the compound. A medicinal composition containing the compound or salt is useful as a preventive/remedy for diseases such as diabetes.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、一般式



〔式中、 $R^1$ は置換されていてもよい5員複素環基を；Xは結合手等を；Qは炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；Yは結合手等を；環Aは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；Zは $-(CH_2)_n-Z^1-$ （ $n$ は0ないし8の整数を、 $Z^1$ は結合手等を示す）等を；環Bは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい5員複素環を；Wは炭素数1ないし20の2価の飽和炭化水素基を； $R^2$ は $-OH$ 等を示す。〕で表される化合物またはその塩に関する。当該化合物を含む医薬組成物は、糖尿病などの疾患の予防・治療剤として有用である。

## 明細書

## 5員複素環アルカン酸誘導体

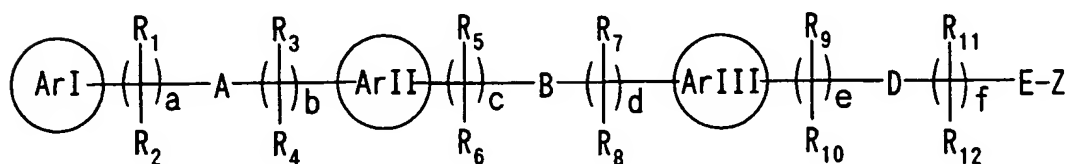
## 技術分野

- 5 本発明は、優れた血糖低下作用および血中脂質低下作用を有し、糖尿病、高脂血症、耐糖能不全などの予防・治療剤として有用な新規5員複素環アルカン酸誘導体に関する。

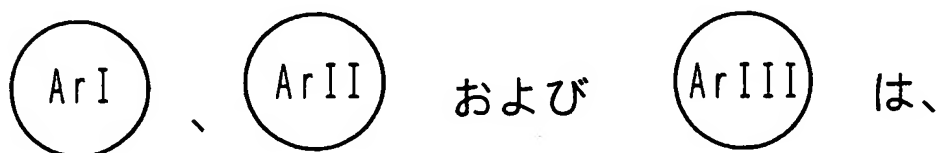
## 背景技術

アルカン酸誘導体としては、下記文献に記載の化合物が知られている。

- 10 (1) WO 00/64876 には、PPARリガンド受容体結合剤として、式

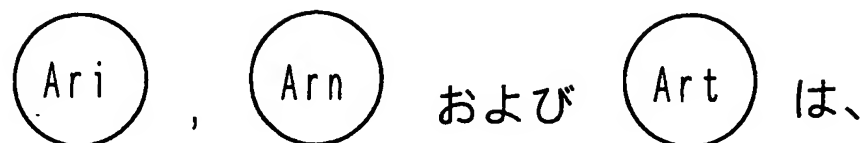
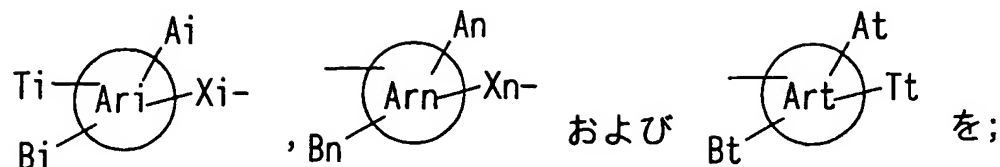


[式中、



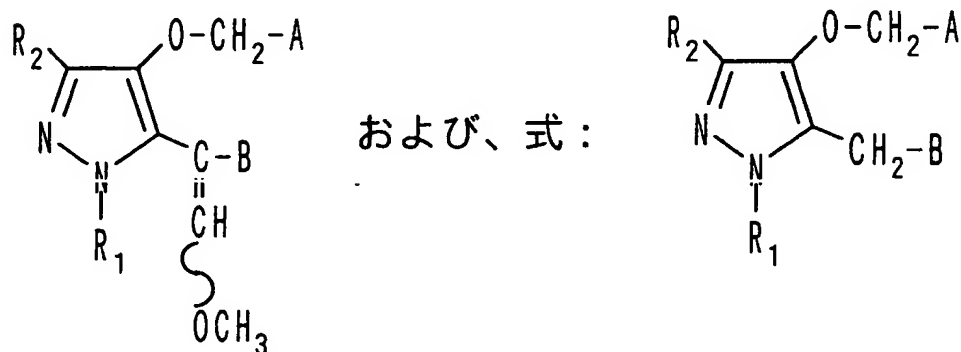
- 独立して、アリールなどを；Aは-O-などを；Bは-O-などを；Dは-O-などを；Eは結合手またはエチレン基を；a, b, cおよびeは0-4を；dは0-5を；fは0-6を； $R_1, R_3, R_5, R_7, R_9$ および $R_{11}$ は独立して水素などを； $R_2, R_4, R_6, R_8, R_{10}$ および $R_{12}$ は独立して-(CH)<sub>q</sub>-Xを；qは0-3を；Xは水素などを；Zは $R_{21}O_2C-$ などを； $R_{21}$ は水素などを示す]で表される化合物が記載されている。

(2) WO 92/20350 には、生理活性天然ポリマーの作用を模倣できる物質として、式： $Mi-(Mn)_n-Mt$  [式中、nは2ないし約50の数を；Mi, MnおよびMtはそれぞれ



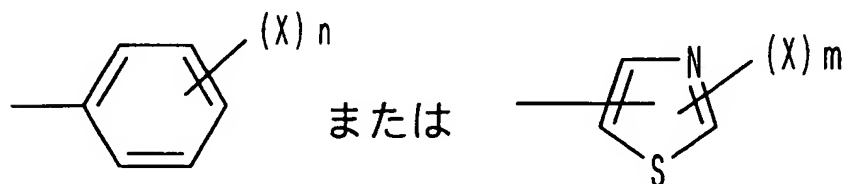
- 5 独立して、芳香族炭素環または芳香族複素環を；A i，B i，A n，B n，A t，B t，T iおよびT tは独立して水素または置換基を；X iおよびX nは、独立して結合などを示す] で表される化合物が記載されている。

(3) 特開平4-217668には、農園芸用殺菌剤およびその中間体として、それぞれ、式



10

[式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はそれぞれ独立して水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>のアルキル基を表し、Aは



- 15 (Xは、C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基およびトリフルオロメチル基から選ばれる1以上の置換基を有してもよいC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>のアルキル基などを、Bはメトキシカルボニル基またはシアノ基を表す。] で表される化合物が記載されている。

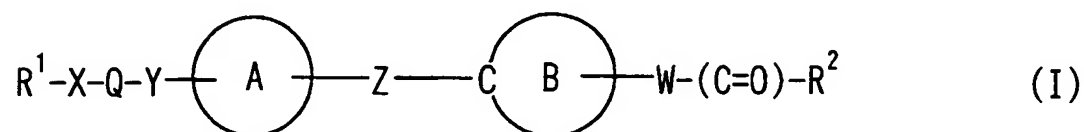


ベルオキシソーム増殖剤応答性受容体ガンマ (PPAR $\gamma$ ) は、ステロイドホルモン受容体や甲状腺ホルモン受容体に代表される核内ホルモン受容体スーパーファミリーの一員で、脂肪細胞分化のごく初期にその発現が誘導され、マスターレギュレーターとして脂肪細胞の分化に重要な役割を果たしている。PPAR $\gamma$ は、リガンドと結合することによりレチノイドX受容体 (RXR) と二量体を形成し、核内で標的遺伝子の応答性部位と結合して転写効率を直接制御 (活性化) している。近年、プロスタグランジンD<sub>2</sub>の代謝物である15-デオキシ- $\Delta^{12,14}$ プロスタグランジンJ<sub>2</sub>がPPAR $\gamma$ の内因性リガンドである可能性が示唆され、さらに、チアゾリジンジオン誘導体に代表される一種のインスリン感受性増強薬がPPAR $\gamma$ のリガンド活性を有し、その強さと血糖低下作用あるいは脂肪細胞分化促進作用が平行することが判明した [セル (Cell)、83巻、803頁 (1995年) ; ザ・ジャーナル・オブ・バイオリジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)、270巻、12953頁 (1995年) ; ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、39巻、655頁 (1996年)]。さらに、最近、1) ヒト脂肪肉腫由来の培養細胞にPPAR $\gamma$ が発現し、PPAR $\gamma$ リガンドの添加によってその増殖が停止すること [プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America)、94巻、237頁、(1997年)]、2) インドメタシン、フェノプロフェンに代表されるノンステロイド抗炎症薬がPPAR $\gamma$ リガンド活性を持つこと [ザ・ジャーナル・オブ・バイオリジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)、272巻、3406頁 (1997年)]、3) 活性化されたマクロファージでPPAR $\gamma$ が高発現し、そのリガンド添加によって炎症に関与する遺伝子の転写が阻害されること [ネイチャー (Nature)、391巻、79頁 (1998年)]、4) PPAR $\gamma$ リガンドが、単球による炎症性サイトカイン (TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6) の産生を抑制すること [ネイチャー (Nature)、391巻、82頁 (1998年)] などが判明している。

## 発明の開示

糖尿病、高脂血症、耐糖能不全などの予防・治療剤として有用であり、かつ副作用が少ない等、医薬として優れた性質を有する新規化合物の開発が望まれている。

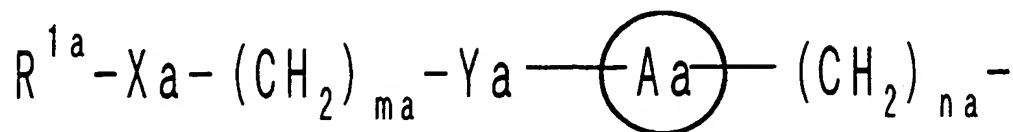
- 5 すなわち、本発明は、  
(1) 一般式



- 10 [式中、 $R^1$ は置換されていてもよい5員複素環基を；  
Xは結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CR^3(OR^4)-$ または $-NR^5-$  ( $R^3$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R^4$ は水素原子または水酸基の保護基を、 $R^5$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す) を；
- 15 Qは炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；  
Yは結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-CONR^6-$ または $-NR^6CO-$  ( $R^6$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を；  
環Aは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；
- 20 Zは $-(CH_2)_n-Z^1-$ または $-Z^1-(CH_2)_n-$  ( $n$ は0ないし8の整数を、 $Z^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-CONR^7-$ または $-NR^7CO-$  ( $R^7$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を示す) を；  
環Bは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい5員複素環を；
- 25 Wは炭素数1ないし20の2価の飽和炭化水素基を；  
 $R^2$ は $-OR^8$  ( $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NR^9R^{10}$  ( $R^9$ および $R^{10}$ は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、またはアシル基を示すか、あるいは $R^9$ および $R^{10}$ は結合して隣接する窒素原子と共に、

置換されていてもよい環を形成していてもよい)を示す。

ただし、環Bが含窒素5員複素環であるとき、該含窒素5員複素環は、環構成N原子上に式：



(式中、 $R^{1a}$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

$Xa$ は結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CR^{2a}(OR^{3a})$ —または $-NR^{4a}-$  ( $R^{2a}$ および $R^{4a}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R^{3a}$ は水素原子または水酸基の保護基を示す)を；

$ma$ は0ないし3の整数を；

$Ya$ は酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{5a}-$ 、 $-CONR^{5a}-$ または $-NR^{5a}CO-$  ( $R^{5a}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)を；

環 $Aa$ は1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；

$na$ は1ないし8の整数を示す)で表される置換基を有しない。]で表される化合物またはその塩；

(2)  $R^2$ が $-OR^8$  ( $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)または $-NR^9R^{10}$  ( $R^9$ および $R^{10}$ は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、またはアシル基を示すか、あるいは $R^9$ および $R^{10}$ は結合して隣接する窒素原子と共に、環を形成していてもよい)である上記(1)記載の化合物；

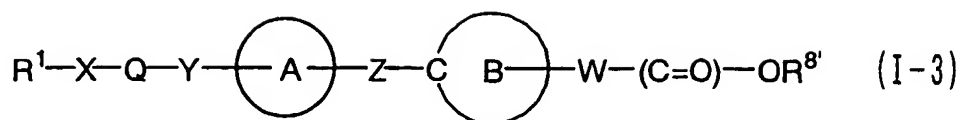
(3)  $R^1$ で示される5員複素環基が5員芳香族複素環基である上記(1)記載の化合物；

(4) 5員芳香族複素環基がオキサゾリル、チアゾリルまたはトリアゾリルである上記(3)記載の化合物；

(5)  $X$ が結合手または $-NR^5-$  ( $R^5$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す)である上記(1)記載の化合物；

- (6) QがC<sub>1-6</sub>アルキレンまたはC<sub>2-6</sub>アルケニレンである上記(1)記載の化合物；
- (7) Yが酸素原子または-NR<sup>6</sup>- (R<sup>6</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)である上記(1)記載の化合物；
- 5 (8) 環Aで示される芳香環がベンゼン環またはピリジン環である上記(1)記載の化合物；
- (9) nが0ないし3の整数、Z<sup>1</sup>が結合手、酸素原子、硫黄原子、-NR<sup>7</sup>-、-CONR<sup>7</sup>-または-NR<sup>7</sup>CO- (R<sup>7</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)である上記(1)記載の化合物；
- 10 (10) 環Bが1ないし3個の置換基をさらに有していてもよいピラゾール環、オキサゾール環またはチアゾール環である上記(1)記載の化合物；
- (11) Wが炭素数1ないし6の2価の飽和炭化水素基である上記(1)記載の化合物；
- (12) R<sup>2</sup>が-OR<sup>8</sup> (R<sup>8</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)である上記(1)記載の化合物；
- 15 (13) 環Bがさらに有していてもよい置換基が炭化水素基である上記(1)記載の化合物；
- (14) [1-メチル-3-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシ]-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸、
- 20 [1-メチル-3-[6-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-3-ピリジルメトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸、
- [1-メチル-3-[6-(2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ)-3-ピリジルメトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸、
- [1-ベンジル-3-[6-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-3-ピリジルメトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸、
- 25 [3-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸、
- [3-[6-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-3-ピリジルメトキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸、
- 30 3-[3-[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾ

- リルメトキシ) ベンジルオキシ] - 1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル] プロピオン酸、
- 3- [3- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ] - 1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル] プロピオン
- 5 酸、または
- 3- [3- [3- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ] - 1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル] プロピオン酸である上記 (1) 記載の化合物；
- (15) 上記 (1) 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ；
- 10 (16) 上記 (1) 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物；
- (17) 糖尿病の予防・治療剤である上記 (16) 記載の医薬組成物；
- (18) 高脂血症の予防・治療剤である上記 (16) 記載の医薬組成物；
- (19) 耐糖能不全の予防・治療剤である上記 (16) 記載の医薬組成物；
- 15 (20) 上記 (1) 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるレチノイド関連受容体機能調節剤；
- (21) ベルオキシソーム増殖剤応答性受容体リガンドである上記 (20) 記載の剤；
- (22) レチノイドX受容体リガンドである上記 (20) 記載の剤；
- 20 (23) 上記 (1) 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるインスリン抵抗性改善剤；
- (24) 上記 (1) 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法；
- 25 (25) 糖尿病の予防・治療剤を製造するための、上記 (1) 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用；
- (26) 一般式



[式中、

$R^1$ は置換されていてもよい5員複素環基を、

Xは結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CR^3(OR^4)-$  または $-NR^5-$  ( $R^3$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、

5  $R^4$ は水素原子または水酸基の保護基を、 $R^5$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す)を；

Qは炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；

Yは結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-CONR^6-$  または $-NR^6CO-$  ( $R^6$ は水素原子または置換されていてもよい炭化

10 水素基を示す)を；

環Aは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；

Zは $-(CH_2)_n-Z^1-$ または $-Z^1-(CH_2)_n-$  ( $n$ は0ないし8の整数を、 $Z^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-CONR^7-$  または $-NR^7CO-$  ( $R^7$ は水素原子または置換されていてもよ

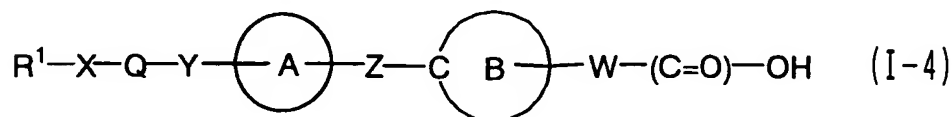
15 い炭化水素基を示す)を示す)を；

環Bは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい5員複素環を；

Wは炭素数1ないし20の2価の飽和炭化水素基を；

$R^{8'}$ は置換されていてもよい炭化水素基を示す。]で表される化合物またはその塩を加水分解反応に付すことを特徴とする、一般式

20



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

で表される化合物またはその塩の製造方法；

などに関する。

一般式 (I) 中、 $R^1$ で示される「5員複素環基」としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5員複素環基が挙げられる。

「5員複素環基」の好適な例としては、ピロリジニル (2-ピロリジニル、  
5 3-ピロリジニル)、イミダゾリジニル (2-イミダゾリジニル、4-イミダ  
ゾリジニル)、ピラゾリジニル (2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、  
4-ピラゾリジニル) などの5員非芳香族複素環基；フリル (2-フリル、3-  
フリル)、チエニル (2-チエニル、3-チエニル)、ピロリル (1-ピロ  
リル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル (1-イミダゾリル、2-  
10 -イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル)、ピラゾリル (1-  
ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、イソオキサゾリル (3-イ  
ソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル)、イソチア  
ゾリル (3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル、)、  
チアゾリル (2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、オキサゾ  
15 リル (2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、オキサジ  
アゾリル (1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-オキサジ  
アゾール-2-イル)、チアジアゾリル (1, 3, 4-チアジアゾール-2-  
イル)、トリアゾリル (1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-  
トリアゾール-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-  
20 -トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)、テトラ  
ゾリル (テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル) などの5員芳香  
族複素環基が挙げられる。

$R^1$ で示される「5員複素環基」は、好ましくは5員芳香族複素環基であり、  
さらに好ましくはオキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリルまたはトリアゾリル  
25 である。なかでも、オキサゾリル、チアゾリルおよびトリアゾリルが好ましい。

$R^1$ で示される「5員複素環基」は、置換可能な位置に1ないし4個、好まし  
くは1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、  
例えば「ハロゲン原子」、「ニトロ基」、「置換されていてもよい脂肪族炭化  
水素基」、「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」、「置換されていても  
30 よい芳香族炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族複素環基」、「置換

されていてもよい非芳香族複素環基」、「アシル基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいチオール基」、「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」などが挙げられる。

- 5 「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられ、なかでもフッ素および塩素が好ましい。

「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」における脂肪族炭化水素基としては、炭素数1ないし15の直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等が挙げられる。

- 10 アルキル基の好適な例としては、炭素数1ないし10のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、  
15 デシルなどが挙げられる。

- アルケニル基の好適な例としては、炭素数2ないし10のアルケニル基、例えばエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メ  
20 チル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニルなどが挙げられる。

- アルキニル基の好適な例としては、炭素数2ないし10のアルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-  
25 ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなどが挙げられる。

- 「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」における置換基としては、例えば炭素数3ないし10のシクロアルキル基、炭素数6ないし14のアリール基（例、フェニル、ナフチルなど）、芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、  
30 ビリジル、オキサゾリル、チアゾリルなど）、非芳香族複素環基（例、テトラ



- ヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ビペリジノ、ピロリジニル、ビペラジニルなど)、アミノ基、炭素数1ないし4のアルキル基あるいは炭素数2ないし8のアシル基(例、アルカノイル基など)でモノあるいはジ置換されたアミノ基、アミジノ基、炭素数2ないし8のアシル基(例、アルカノイル基など)、カルバモイル基、炭素数1ないし4のアルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル基、スルファモイル基、炭素数1ないし4のアルキル基でモノあるいはジ置換されたスルファモイル基、カルボキシ基、炭素数2ないし8のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ基、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)で置換されていてもよい炭素数2ないし5のアルケニルオキシ基、炭素数3ないし7のシクロアルキルオキシ基、炭素数7ないし9のアラルキルオキシ基、炭素数6ないし14のアリールオキシ基(例、フェニルオキシ、ナフチルオキシなど)、チオール基、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキルチオ基、炭素数7ないし9のアラルキルチオ基、炭素数6ないし14のアリールチオ基(例、フェニルチオ、ナフチルチオなど)、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。
- 「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」における脂環式炭化水素基としては、炭素数3ないし12の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等が挙げられる。

シクロアルキル基の好適な例としては、炭素数3ないし10のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、ビスクロ[3.2.1]オクチル、ビスクロ[3.2.2]ノニル、ビスクロ[3.3.1]ノニル、ビスクロ[4.2.1]ノニル、ビスクロ[4.3.1]デシルなどが挙げられる。

シクロアルケニル基の好適な例としては、炭素数3ないし10のシクロアル

ケニル基、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。

- シクロアルカジエニル基の好適な例としては、炭素数4ないし10のシクロアルカジエニル基、例えば2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。

- 「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」における芳香族炭化水素基の好適な例としては、炭素数6ないし14の芳香族炭化水素基（例、アリール基など）、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ピフェニルなどが挙げられる。なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。該芳香族炭化水素基は、部分的に水素化されていてもよく、部分的に水素化された芳香族炭化水素基としては、例えばテトラヒドロナフタレニルなどが挙げられる。

- 「置換されていてもよい芳香族複素環基」における芳香族複素環基としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし5個含有する、単環式、2環式または3環式の芳香族複素環基などが挙げられる。

- 単環式芳香族複素環基の好適な例としては、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリル（1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル）、フラザニル、チアジアゾリル（1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル）、トリアゾリル（1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル）、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニルなどが挙げられる。

- 2環式または3環式の芳香族複素環基の好適な例としては、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、

キナゾリル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、ブ  
テリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボニル、 $\beta$ -カルボニル、 $\gamma$ -カル  
ボニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニ  
ル、フェノキサチイニル、チアントレニル、インドリジニル、ピロロ [1, 2  
5 -b] ピリダジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-a]  
a] ピリジル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-b] ピ  
リダジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ  
[4, 3-a] ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジニ  
ルなどが挙げられる。

10 「置換されていてもよい非芳香族複素環基」における非芳香族複素環基とし  
ては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素  
原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有する炭素数2ないし10の非  
芳香族複素環基などが挙げられる。非芳香族複素環基の好適な例としては、オ  
キシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テト  
15 ラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、  
ビペラジニル、ピロリジニル、ビペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど  
が挙げられる。

前記「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」、「置換されていてもよい  
芳香族炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族複素環基」および「置換  
20 されていてもよい非芳香族複素環基」における置換基としては、例えば1ない  
し3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されて  
いてもよい炭素数1ないし6のアルキル基、1ないし3個のハロゲン原子（例、  
フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数2ないし6  
のアルケニル基、炭素数3ないし10のシクロアルキル基、炭素数6ないし1  
25 4のアリール基（例、フェニル、ナフチルなど）、芳香族複素環基（例、チエ  
ニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリルなど）、非芳香族複素環  
基（例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ビペリジノ、ピ  
ロリジニル、ビペラジニルなど）、炭素数7ないし9のアラルキル基、アミノ  
基、炭素数1ないし4のアルキル基あるいは炭素数2ないし8のアシル基（例、  
30 アルカノイル基など）でモノあるいはジ置換されたアミノ基、アミジノ基、炭

素数 2 ないし 8 のアシル基 (例、アルカノイル基など)、カルバモイル基、炭素数 1 ないし 4 のアルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル基、スルファモイル基、炭素数 1 ないし 4 のアルキル基でモノあるいはジ置換されたスルファモイル基、カルボキシ基、炭素数 2 ないし 8 のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) で置換されていてもよい炭素数 1 ないし 6 のアルコキシ基、1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) で置換されていてもよい炭素数 2 ないし 5 のアルケニルオキシ基、炭素数 3 ないし 7 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 7 ないし 9 のアラルキルオキシ基、炭素数 6 ないし 14 のアリアルオキシ基 (例、フェニルオキシ、ナフチルオキシなど)、チオール基、1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) で置換されていてもよい炭素数 1 ないし 6 のアルキルチオ基、炭素数 7 ないし 9 のアラルキルチオ基、炭素数 6 ないし 14 のアリアルチオ基 (例、フェニルチオ、ナフチルチオなど)、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) などが挙げられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 3 個である。

「アシル基」としては、炭素数 1 ないし 13 のアシル基、具体的にはホルミルその他、式： $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SOR}^{11}$  または  $-\text{PO}_3\text{R}^{11}\text{R}^{12}$  [式中、 $\text{R}^{11}$  および  $\text{R}^{12}$  は、同一または異なって、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す] で表される基などが挙げられる。

$\text{R}^{11}$  または  $\text{R}^{12}$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、脂環式-脂肪族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基が挙げられる。これらの炭化水素基の炭素数は、好ましくは 1 ないし 15 である。

ここで、脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基および芳香族炭化水素基としては、前記  $\text{R}^1$  における置換基としてそれぞれ例示したものが挙げられる。

脂環式-脂肪族炭化水素基としては、例えば前記脂環式炭化水素基と脂肪族炭化水素基とが結合したもの (例、シクロアルキル-アルキル基、シクロアルケニル-アルキル基等) が挙げられ、なかでも炭素数 4 ないし 9 の脂環式-脂

脂肪族炭化水素基が好ましい。脂環式-脂肪族炭化水素基の好適な例としては、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘブチルメチル、シクロヘブチルエチルなどが挙げられる。

芳香脂肪族炭化水素基としては、例えば炭素数7ないし13の芳香脂肪族炭化水素基（例、炭素数7ないし13のアラルキル基、炭素数8ないし13のアリールアルケニル基等）などが挙げられる。芳香脂肪族炭化水素基の好適な例としては、ベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピルなどの炭素数7ないし9のフェニルアルキル； $\alpha$ -ナフチルメチル、 $\alpha$ -ナフチルエチル、 $\beta$ -ナフチルメチル、 $\beta$ -ナフチルエチルなどの炭素数11ないし13のナフチルアルキル；スチリルなどの炭素数8ないし10のフェニルアルケニル；2-（2-ナフチルビニル）などの炭素数12ないし13のナフチルアルケニルなどが挙げられる。

炭化水素基は、好ましくは炭素数1ないし10のアルキル基、炭素数2ないし10のアルケニル基、炭素数3ないし10のシクロアルキル基、炭素数3ないし10のシクロアルケニル基、炭素数6ないし14のアリール基などである。

$R^{11}$ または $R^{12}$ で示される「置換されていてもよい芳香族複素環基」における芳香族複素環基としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし7員の単環式芳香族複素環基またはその縮合環基が挙げられる。該縮合環基としては、例えばこれら5ないし7員の単環式芳香族複素環基と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環（例、ピリジン）、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合した基等が挙げられる。

芳香族複素環基の好適な例としては、ピリジル（2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリミジニル（2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル）、ピリダジニル（3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピラジニル（2-ピラジニル）、ピロリル（1-ピロリル）

ル、2-ピロリル、3-ピロリル)、チエニル(2-チエニル、3-チエニル)、  
 フリル(2-フリル、3-フリル)、イミダゾリル(1-イミダゾリル、2-  
 イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル)、ピラゾリル(1-ピ  
 ラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、イソオキサゾリル(3-イソ  
 5 オキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル)、イソチアゾ  
 リル(3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、チ  
 アゾリル(2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、オキサゾリ  
 ル(2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、オキサジア  
 ザリル(1, 2, 4-オキサジアザール-5-イル、1, 3, 4-オキサジア  
 10 ザール-2-イル)、チアジアザリル(1, 3, 4-チアジアザール-2-イ  
 ル)、トリアゾリル(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-ト  
 リアゾール-3-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-イル、1, 2, 3-  
 トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)、テトラゾ  
 リル(テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル)、キノリル(2-  
 15 キノリル、3-キノリル、4-キノリル)、キナゾリル(2-キナゾリル、4-  
 キナゾリル)、キノキサリル(2-キノキサリル)、ベンゾオキサゾリル(2-  
 ベンゾオキサゾリル)、ベンゾチアゾリル(2-ベンゾチアゾリル)、ベン  
 ズイミダゾリル(ベンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-  
 イル)、インドリル(インドール-1-イル、インドール-3-イル)、イン  
 20 ダゾリル(1H-インダゾール-3-イル)、ピロロピラジニル(1H-ピロ  
 ロ[2, 3-b]ピラジン-2-イル)、ピロロピリジニル(1H-ピロロ[2,  
 3-b]ピリジン-6-イル)、イミダゾピリジニル(イミダゾ[1, 2-a]  
 ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル、1  
 H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)、イミダゾピラジニル(1  
 25 H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジン-2-イル)、オキソフタラジニル(1-  
 オキソ-2(1H)-フタラジニル)等が挙げられる。なかでも、チエニル、  
 フリル、ピリジルなどが好ましい。

$R^{11}$ または $R^{12}$ で示される炭化水素基または芳香族複素環基は、置換可能な  
 位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、  
 30 例えば1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、ヨウ素など)で置換

されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ等が挙げられる。

- 5     アシル基の好適な例としては、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル、イソニコチノイルなど  
10    が挙げられる。

- 「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば炭素数1ないし10のアルキル基、炭素数2ないし10のアルケニル基、炭素数3ないし10のシクロアルキル基、炭素数3ないし10のシクロアルケニル基、炭素数6ないし14のアリール基または炭素数1ないし13のアシル基等でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。これらの基としては、前記 $R^1$ における置換基としてそれぞれ例示したものが挙げられる。また、炭素数1ないし13のアシル基は、好ましくは炭素数2ないし10のアルカノイル基、炭素数7ないし13のアリールカルボニル基等である。
- 15

- 置換されたアミノ基の好適な例としては、メチルアミノ、ジメチルアミノ、  
20    エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ等が挙げられる。

- 「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えばそれぞれ置換されていてもよい炭素数1ないし10のアルキル基、炭素数2ないし10のアルケニル基、炭素数7ないし13のアラルキル基、炭素数1ないし13のアシル基または炭素数6ないし14のアリール基で置換されていてもよいヒドロキシ基が挙げられる。これらアルキル基、アルケニル基、アシル基およびアリール基としては、前記 $R^1$ における置換基としてそれぞれ例示したものが挙げられる。
- 25

- 30    「炭素数7ないし13のアラルキル基」としては、前記 $R^{11}$ および $R^{12}$ で示さ

れる炭化水素基として例示したものが挙げられる。

前記したアルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アシル基およびアリー  
ル基が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、  
塩素、臭素、ヨウ素など）、炭素数 1 ないし 3 のアルコキシ基等が挙げられる。

- 5 置換基の数は、例えば 1 ないし 2 個である。

置換されたヒドロキシ基としては、例えばそれぞれ置換されていてもよいア  
ルコキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基、ア  
リールオキシ基等が挙げられる。

- アルコキシ基の好適な例としては、炭素数 1 ないし 10 のアルコキシ基、例  
10 えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブト  
キシ、sec.-ブトキシ、t.-ブトキシ、ベンチルオキシ、イソベンチルオキシ、  
ネオベンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ、シク  
ロブトキシ、シクロベンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。

- アルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数 2 ないし 10 のアルケニル  
15 オキシ基、例えばアリル (allyl) オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオ  
キシ、3-ヘキセニルオキシ、2-シクロペンテニルメトキシ、2-シクロヘ  
キセニルメトキシなどが挙げられる。

- アラルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数 7 ないし 10 のアラルキル  
オキシ基、例えばフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルオキシ（例、ベンジルオキシ、フェ  
20 ネチルオキシなど）等が挙げられる。

アシルオキシ基の好適な例としては、炭素数 2 ないし 13 のアシルオキシ基、  
さらに好ましくは炭素数 2 ないし 4 のアルカノイルオキシ基（例、アセチルオ  
キシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシなど）等が  
挙げられる。

- 25 アリールオキシ基の好適な例としては、炭素数 6 ないし 14 のアリールオキ  
シ基、例えばフェノキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。

- 上記したアルコキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アシル  
オキシ基およびアリールオキシ基は、置換可能な位置に 1 ないし 2 個の置換基  
を有していてもよい。このような置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フ  
30 ッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、1 ないし 3 個のハロゲン原子（例、フッ



素、塩素、臭素、ヨウ素など)で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ等が挙げられる。例えば置換されたアリールオキシ基としては、例えば4-クロロフェノキシ、2-メトキシフェノキシ等が挙げられる。

- 5 置換されていてもよいチオール基としては、例えば炭素数1ないし10のアルキル基、炭素数3ないし10のシクロアルキル基、炭素数7ないし13のアラルキル基、炭素数2ないし13のアシル基、炭素数6ないし14のアリール基、ヘテロアリール基などで置換されていてもよいチオール基が挙げられる。これらアルキル基、シクロアルキル基、アシル基、アリール基としては、前記
- 10  $R^1$ における置換基としてそれぞれ例示したものが挙げられる。アラルキル基としては、前記 $R^{11}$ および $R^{12}$ で示される炭化水素基として例示したものが挙げられる。ヘテロアリール基の好適な例としては、ビリジル(例、2-ビリジル、3-ビリジル)、イミダゾリル(例、2-イミダゾリル)、トリアゾリル(例、1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)などが挙げられる。

- 15 置換されたチオール基としては、例えばアルキルチオ、シクロアルキルチオ、アラルキルチオ、アシルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオなどが挙げられる。

- アルキルチオ基の好適な例としては、炭素数1ないし10のアルキルチオ基、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、
- 20 イソブチルチオ、sec.-ブチルチオ、t.-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘブチルチオ、ノニルチオ等が挙げられる。

- シクロアルキルチオ基の好適な例としては、炭素数3ないし10のシクロアルキルチオ基、例えばシクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等が挙げられる。
- 25

アラルキルチオ基の好適な例としては、炭素数7ないし10のアラルキルチオ基、例えばフェニル- $C_{1-4}$ アルキルチオ(例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど)等が挙げられる。

- アシルチオ基の好適な例としては、炭素数2ないし13のアシルチオ基、さらに好ましくは炭素数2ないし4のアルカノイルチオ基(例、アセチルチオ、
- 30

プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオなど) 等が挙げられる。

アリールチオ基の好適な例としては、炭素数6ないし14のアリールチオ基、例えばフェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる。

ヘテロアリールチオ基の好適な例としては、ビリジルチオ (例、2-ビリジ  
5 ルチオ、3-ビリジルチオ)、イミダゾリルチオ (例、2-イミダゾリルチオ)、  
トリアゾリルチオ (例、1, 2, 4-トリアゾール-5-イルチオ) 等が挙げ  
られる。

エステル化されていてもよいカルボキシル基において、エステル化されたカル  
ボキシル基としては、例えば炭素数2ないし5のアルコキシカルボニル基 (例、  
10 メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシ  
カルボニルなど)、炭素数8ないし10のアラルキルオキシカルボニル基 (例、  
ベンジルオキシカルボニルなど)、1ないし2個の炭素数1ないし3のアルキ  
ル基で置換されていてもよい炭素数7ないし15のアリールオキシカルボニル  
基 (例、フェノキシカルボニル、p-トリルオキシカルボニルなど) 等が挙げら  
15 れる。

アミド化されていてもよいカルボキシル基において、アミド化されたカルボ  
キシル基としては、式： $-\text{CON}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$

(式中、 $\text{R}^{13}$ および $\text{R}^{14}$ は同一または異なって、水素原子、置換されていても  
よい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。) で表される基  
20 が挙げられる。

ここで、 $\text{R}^{13}$ および $\text{R}^{14}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と  
しては、前記 $\text{R}^{11}$ および $\text{R}^{12}$ として例示したものが挙げられる。

また、 $\text{R}^{13}$ および $\text{R}^{14}$ で示される「置換されていてもよい複素環基」におけ  
る複素環基としては、 $\text{R}^1$ における置換基として例示した芳香族複素環基および  
25 非芳香族複素環基が挙げられる。該複素環基は、置換可能な位置に1ないし3  
個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えばハロゲン  
原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、1ないし3個のハロゲン原子  
(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) で置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキ  
ル基、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)  
30 で置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、ニトロ、ヒドロキシ、アミノなど

が挙げられる。

$R^1$ における置換基は、好ましくは

- 1) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい炭素数1ないし10（好ましくは1ないし4）のアルキル基；
- 2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキル基、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい炭素数3ないし10（好ましくは3ないし7）のシクロアルキル基；
- 3) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキル基、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい炭素数6ないし14のアリール基（好ましくは、フェニル、ナフチルなど）；
- 4) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキル基、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピラジニルなど）；などである。 $R^1$ における置換基の数は、好ましくは1ないし3個、さらに好ましくは1または2個である。

- 30  $R^1$ における置換基は、さらに好ましくは炭素数1ないし4のアルキル基、フ

リル、チエニル、フェニル、ナフチルなどである。

R<sup>1</sup>は、好ましくは、

- 1) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ基、ハロゲン原子（例、  
5 フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい炭素数1ないし10（好ましくは1ないし4）のアルキル基；
- 2) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキル基、1ないし3個のハロゲ  
10 ン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい炭素数3ないし10（好ましくは3ないし7）のシクロアルキル基；
- 15 3) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキル基、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノから選ばれる1ないし3個の置換  
20 基を有していてもよい炭素数6ないし14のアリール基（好ましくは、フェニル、ナフチルなど）；および
- 4) 1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキル基、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素  
25 数1ないし6のアルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピラジニルなど）から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよいオキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリルまたはトリアゾリルである。
- 30 R<sup>1</sup>は、さらに好ましくは、炭素数1ないし3のアルキル基、炭素数3ないし

7のシクロアルキル基、フリル、チエニル、フェニルおよびナフチルから選ばれる1ないし2個の置換基をそれぞれ有していてもよいオキサゾリル、チアゾリルまたはトリアゾリルである。

一般式(I)中、Xは結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、  
5  $-\text{CR}^3(\text{OR}^4)-$ または $-\text{NR}^5-$  ( $\text{R}^3$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $\text{R}^4$ は水素原子または水酸基の保護基を、 $\text{R}^5$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す)を示す。Xは、好ましくは結合手または $-\text{NR}^5-$  ( $\text{R}^5$ は前記と同意義を示す)、さらに好ましくは結合手である。

10  $\text{R}^3$ および $\text{R}^5$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 $\text{R}^{11}$ および $\text{R}^{12}$ として例示したものが挙げられる。該「置換されていてもよい炭化水素基」は、好ましくは、置換されていてもよい炭素数1ないし4のアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソ  
15 ブチル、sec.-ブチル、t.-ブチルなどである。該アルキル基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、炭素数1ないし4のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブ  
20 トキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、t.-ブトキシなど)、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、炭素数1ないし4のアシル基(例、ホルミル、アセチル、プロピオニルなどの炭素数1ないし4のアルカノイル基)などが挙げられる。

$\text{R}^3$ および $\text{R}^5$ は、好ましくは水素原子または炭素数1ないし4のアルキル基である。

$\text{R}^4$ で示される水酸基の保護基としては、例えば、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t.-ブチルなど)、フェニル、  
25 トリチル、 $\text{C}_{7-10}$ アラルキル(例、ベンジルなど)、ホルミル、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、 $\text{C}_{7-10}$ アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、2-テトラヒドロピ  
30 ルジエチルシリルなど)、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル(例、1-アリルなど)などが挙げ

られる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルキル（例、メチル、エチル、プロピルなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）またはニトロなどで置換されていてもよい。

- 5  $R^5$ で示されるアミノ基の保護基としては、例えばホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニルなど）、ベンゾイル、 $C_{7-10}$ アラルキル-カルボニル（例、ベンジルカルボニルなど）、 $C_{7-14}$ アラルキルオキシ-カルボニル（例、ベンジロキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど）、トリチル、フタロイル、  
10 *N,N*-ジメチルアミノメチレン、シリル（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジエチルシリルなど）、 $C_{2-6}$ アルケニル（例、1-アリルなど）などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）  
15 またはニトロなどで置換されていてもよい。

一般式（I）中、Qで示される「炭素数1ないし20の2価の炭化水素基」としては、例えば「2価の非環式炭化水素基」、「2価の環式炭化水素基」、または1種以上の「2価の非環式炭化水素基」と1種以上の「2価の環式炭化水素基」とを組み合わせることによって得られる2価基が挙げられる。  
20

ここで、「2価の非環式炭化水素基」としては、例えば炭素数1ないし20のアルキレン、炭素数2ないし20のアルケニレン、炭素数2ないし20のアルキニレンなどが挙げられる。

「2価の環式炭化水素基」としては、炭素数5ないし20のシクロアルカン、炭素数5ないし20のシクロアルケンまたは炭素数6ないし18の芳香族炭化水素（例、ベンゼン、ナフタレン、インデン、アントラセンなど）から任意の2個の水素原子を除いて得られる2価基などが挙げられる。具体例としては、  
25 1,2-シクロペンチレン、1,3-シクロペンチレン、1,2-シクロヘキシレン、1,3-シクロヘキシレン、1,4-シクロヘキシレン、1,2-シクロヘプチレン、1,3-シクロヘプチレン、1,4-シクロヘプチレン、3  
30

−シクロヘキセン−1, 4−イレン、3−シクロヘキセン−1, 2−イレン、  
2, 5−シクロヘキサジエン−1, 4−イレン、1, 2−フェニレン、1, 3−  
フェニレン、1, 4−フェニレン、1, 4−ナフチレン、1, 6−ナフチレ  
ン、2, 6−ナフチレン、2, 7−ナフチレン、1, 5−インデニレン、2,

5 5−インデニレンなどが挙げられる。

Qは、好ましくは炭素数1ないし6の2価の炭化水素基であり、なかでも

(1) C<sub>1-6</sub>アルキレン(例えば、−CH<sub>2</sub>−、−(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>−、−(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>−、−(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>−、  
−(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>−、−(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>−、−CH(CH<sub>3</sub>)−、−C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>−、−(CH(CH<sub>3</sub>))<sub>2</sub>−、−(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
−、−(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>−など)；

10 (2) C<sub>2-6</sub>アルケニレン(例えば、−CH=CH−、−CH<sub>2</sub>−CH=CH−、−C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>−CH  
=CH−、−CH<sub>2</sub>−CH=CH−CH<sub>2</sub>−、−CH<sub>2</sub>−CH<sub>2</sub>−CH=CH−、−CH=CH−CH=CH−、  
−CH=CH−CH<sub>2</sub>−CH<sub>2</sub>−CH<sub>2</sub>−など)；

(3) C<sub>2-6</sub>アルキニレン(例えば、−C≡C−、−CH<sub>2</sub>−C≡C−、−CH<sub>2</sub>−C≡C−CH<sub>2</sub>  
−CH<sub>2</sub>−など)などが好ましい。

15 Qは、さらに好ましくはC<sub>1-6</sub>アルキレンまたはC<sub>2-6</sub>アルケニレンであり、  
なかでも、−CH<sub>2</sub>−、−(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>−、−(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>−、−(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>−、−CH=CH−などが好  
ましい。Qは、特に好ましくは−CH<sub>2</sub>−、−(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>−などである。

一般式(I)中、Yは結合手、酸素原子、硫黄原子、−SO−、−SO<sub>2</sub>−、  
−NR<sup>6</sup>−、−CONR<sup>6</sup>−または−NR<sup>6</sup>CO− (R<sup>6</sup>は水素原子または置換

20 されていてもよい炭化水素基を示す)を示す。Yは、好ましくは酸素原子また  
は−NR<sup>6</sup>− (R<sup>6</sup>は前記と同意義を示す)であり、さらに好ましくは酸素原  
子である。

R<sup>6</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記R<sup>11</sup>およ  
びR<sup>12</sup>として例示したものが挙げられる。なかでも、炭素数1ないし4のアル  
25 キル基が好ましい。

一般式(I)中、環Aで示される「1ないし3個の置換基をさらに有してい  
てもよい芳香環」における「芳香環」としては、例えば、ベンゼン環、縮合芳  
香族炭化水素環、5または6員芳香族複素環、縮合芳香族複素環などが挙げら  
れる。

30 ここで、「縮合芳香族炭化水素環」としては、例えば炭素数9ないし14の

縮合芳香族炭化水素などが挙げられる。具体的には、ナフタレン、インデン、フルオレン、アントラセンなどが挙げられる。

- 「5 または 6 員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 3 個含む 5 または 6 員芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、フラザンなどが挙げられる。

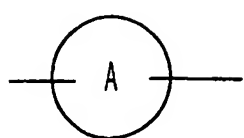
- 10 「縮合芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 9 ないし 14 員（好ましくは 9 または 10 員）の縮合芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフエン、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタルイミドなどが挙げられる。

- 「芳香環」は、好ましくはベンゼン環、炭素数 9 ないし 14 の縮合芳香族炭化水素環（好ましくはナフタレンなど）、5 または 6 員芳香族複素環（好ましくはピリジン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、オキサジアゾールなど）などである。「芳香環」は、さらに好ましくはベンゼン環、ピリジン環またはイソオキサゾール環であり、特に好ましくはベンゼン環またはピリジン環である。

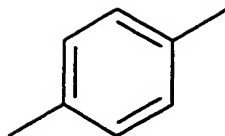
- 25 一般式 (I) 中、環 A で示される芳香環がベンゼン環またはピリジン環である場合、環 A 上の置換基である Y および Z の関係は、バラ配置であることが好ましい。

すなわち、一般式 (I) 中、環 A で示される芳香環がベンゼン環である場合、

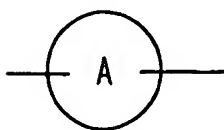




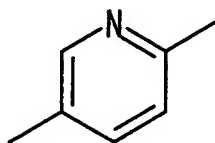
は、好ましくは



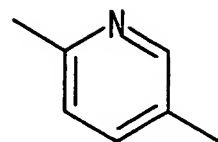
である。また、環Aで示される芳香環がピリジン環である場合、



は、好ましくは



または



5

である。

環Aで示される「1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環」における「置換基」としては、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基（好ましくはアルキル基）、置換されていてもよいヒドロキシ基、ハロゲン原子、アシル基、ニトロ基、および置換されていてもよいアミノ基などが挙げられる。これら置換基は、いずれも $R^1$ における置換基として例示したものが用いられる。環Aにおける置換基は、好ましくは炭素数1ないし4のアルキル基、ヒドロキシ基、炭素数1ないし4のアルコキシ基（好ましくはメトキシ）、炭素数7ないし10のアラルキルオキシ基、ハロゲン原子である。

15 一般式(I)中、Zは、 $-(CH_2)_n-Z^1-$ または $-Z^1-(CH_2)_n-$  ( $n$ は0ないし8の整数を、 $Z^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-CONR^7-$ または $-NR^7CO-$  ( $R^7$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)を示す。

ここで、 $R^7$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記  
20  $R^{11}$ および $R^{12}$ として例示したものが挙げられ、好ましくは炭素数1ないし4のアルキル（例、メチル、エチル、プロピルなど）である。

$R^7$ は、好ましくは水素原子または炭素数1ないし4のアルキル（例、メチル、エチル、プロピルなど）である。

$n$ は、好ましくは0ないし3の整数、さらに好ましくは1ないし3の整数で  
25 ある。

$Z^1$ は、好ましくは結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-NR^7-$ 、 $-CONR^7$

—または $-NR^7CO-$  ( $R^7$ は前記と同意義)である。ここで、 $R^7$ は好ましくは水素原子または炭素数1ないし4のアルキルである。

一般式(I)中、 $n$ が1ないし8の整数であるとき、 $Z^1$ は好ましくは結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-NR^7-$ 、 $-CONR^7-$ または $-NR^7CO-$  ( $R^7$ は前記と同意義)であり、 $n$ が0であるとき、 $Z^1$ は好ましくは酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または $-NR^7-$  ( $R^7$ は前記と同意義)である。

$Z$ は好ましくは $-(CH_2)_n-Z^1-$ である。ここで、 $n$ は好ましくは0ないし2の整数(好ましくは1)、 $Z^1$ は好ましくは結合手、酸素原子または硫黄原子(好ましくは酸素原子)である。

10 一般式(I)中、環Bで示される「5員複素環」としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5員複素環が挙げられる。

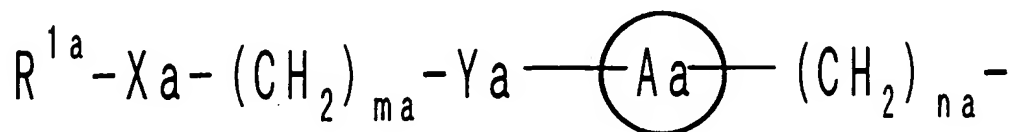
「5員複素環」の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジンなどの5員非芳香族複素環；フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、チアゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾールなどの5員芳香族複素環が挙げられる。

環Bで示される「5員複素環」は、好ましくは5員芳香族複素環であり、さらに好ましくはイミダゾール環、ピラゾール環、オキサゾール環、チアゾール環、トリアゾール環などの含窒素5員複素環である。なかでも、ピラゾール環、オキサゾール環、チアゾール環等が好ましく、とりわけピラゾール環が好ましい。

環Bは、置換可能な位置に1ないし3個、好ましくは1ないし2個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば「ハロゲン原子」、  
25 「ニトロ基」、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」、「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族複素環基」、「置換されていてもよい非芳香族複素環基」、「アシル基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいチオール基」、「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」などが挙げられる。  
30

これら置換基は、いずれも  $R^1$  における置換基として例示したものが用いられる。

一般式 (I) 中、環 B が含窒素 5 員複素環であるとき、該含窒素 5 員複素環は、環構成 N 原子上に式：



5

(式中、 $R^{1a}$  は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

$Xa$  は結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CR^{2a}(OR^{3a})$ 、  
 または  $-NR^{4a}-$  ( $R^{2a}$  および  $R^{4a}$  は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R^{3a}$  は水素原子または水酸基の保護基を示す) を；

10

$ma$  は 0 ないし 3 の整数を；

$Ya$  は酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{5a}-$ 、 $-CONR^{5a}$ 、  
 または  $-NR^{5a}CO-$  ( $R^{5a}$  は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を；

15

環  $Aa$  は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；  
 $na$  は 1 ないし 8 の整数を示す) で表される置換基を有しない。

環 B における「置換基」は、好ましくは炭化水素基であり、さらに好ましくは炭素数 1 ないし 10 のアルキル基 (好ましくは、メチルなど)、炭素数 6 ないし 14 のアリール基—炭素数 1 ないし 10 のアルキル基 (例、ベンジルなど)、  
 部分的に水素化されていてもよい炭素数 6 ないし 14 のアリール基 (好ましくはフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフタレニルなど) などである。

20

一般式 (I) 中、W で示される「炭素数 1 ないし 20 の 2 価の飽和炭化水素基」としては、前記 Q として例示したもののうち、飽和のものが挙げられる。

W は、好ましくは炭素数 1 ないし 6 の 2 価の飽和炭化水素基であり、さらに好ましくは  $C_{1-6}$  アルキレンであり、特に好ましくは、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$  などである。

25

一般式 (I) 中、 $R^2$  は  $-OR^8$  ( $R^8$  は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または  $-NR^9R^{10}$  ( $R^9$  および  $R^{10}$  は同一または異なって

水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、またはアシル基を示すか、あるいは $R^9$ および $R^{10}$ は結合して隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい)である。

$R^8$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 $R^{11}$ および $R^{12}$ として例示したものが挙げられる。

該「置換されていてもよい炭化水素基」は、好ましくは「炭素数1ないし4のアルキル基」などである。ここで、「炭素数1ないし4のアルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチルなどが挙げられ、なかでもメチル、エチルが好ましい。

$R^9$ および $R^{10}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、 $R^{11}$ および $R^{12}$ として例示したものが挙げられる。 $R^9$ および $R^{10}$ で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、 $R^{13}$ および $R^{14}$ として例示したものが挙げられる。

$R^9$ および $R^{10}$ で示される「アシル基」としては、 $R^1$ における置換基として例示した「アシル基」が挙げられる。

$R^9$ と $R^{10}$ とが結合して隣接する窒素原子と共に形成する環としては、例えば5ないし7員の含窒素複素環が挙げられる。該5ないし7員の含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサメチレンイミン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジンなどが挙げられる。

該「 $R^9$ と $R^{10}$ とが結合して隣接する窒素原子とともに形成する環」は、置換可能な位置に1ないし3の置換基を有していてもよい環（置換されていてもよい環）であってもよい。このような置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、ニトロ、ヒドロキシ、アミノなどが挙げられる。

$R^2$ は、好ましくは $-OR^8$ （記号は前記と同意義を示す）であり、 $R^8$ は、好ましくは水素原子または炭素数1ないし4のアルキル基（例、メチル、エチル）である。 $R^2$ は、特に好ましくは $-OH$ である。

一般式 (I) で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物 A]

R<sup>1</sup>が、

- 5    1) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい炭素数1ないし10のアルキル基；
- 2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキル基、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノから
- 10    選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい炭素数3ないし10のシクロアルキル基；
- 3) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキル基、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノから
- 15    選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい炭素数6ないし14のアリール基（好ましくは、フェニル、ナフチルなど）；および
- 4) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルキル基、1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1ないし6のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノから
- 20    選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピラジニルなど）から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよいオキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリルまたはトリアゾリル；
- 25    Xが結合手または-NR<sup>5</sup>-、かつ、R<sup>5</sup>が水素原子または炭素数1ないし4のアルキル基；
- QがC<sub>1-6</sub>アルキレンまたはC<sub>2-6</sub>アルケニレン；
- Yが酸素原子または-NR<sup>6</sup>-、かつ、R<sup>6</sup>が水素原子または炭素数1ないし4のアルキル基；
- 30    環Aが、炭素数1ないし4のアルキル基、ヒドロキシ基、炭素数1ないし4

のアルコキシ基、炭素数7ないし10のアラルキルオキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれさらに有していてもよい、ベンゼン環、炭素数9ないし14の縮合芳香族炭化水素環（好ましくはナフタレンなど）、または5または6員芳香族複素環（好ましくはピリジン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、オキサジアゾールなど）；

Zが $-(CH_2)_n-Z^1-$ または $-Z^1-(CH_2)_n-$ であり、かつ、nが0ないし3の整数、Z<sup>1</sup>が結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-NR^7-$ 、 $-CONR^7-$ または $-NR^7CO-$ 、R<sup>7</sup>が水素原子または炭素数1ないし4のアルキル；

環Bが炭素数1ないし10のアルキル基（好ましくは、メチルなど）、炭素数6ないし14のアリール基—炭素数1ないし10のアルキル基（例、ベンジルなど）および部分的に水素化されていてもよい炭素数6ないし14のアリール基（好ましくはフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフタレニルなど）から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれさらに有していてもよいイミダゾール環、ピラゾール環、オキサゾール環、チアゾール環またはトリアゾール環；

15 WがC<sub>1-6</sub>アルキレン；

R<sup>2</sup>が $-OR^8$ であり、かつR<sup>8</sup>が水素原子または炭素数1ないし4のアルキル基である化合物。

#### [化合物B]

20 R<sup>1</sup>が、炭素数1ないし3のアルキル基（好ましくはメチル）、炭素数6ないし14のアリール基（好ましくは、フェニル）および芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル）から選ばれる1ないし2個の置換基をそれぞれ有していてもよいオキサゾリルまたはチアゾリル；

Xが結合手；

QがC<sub>1-6</sub>アルキレン（好ましくは $-CH_2-$ ）；

25 Yが酸素原子；

環Aが炭素数1ないし4のアルコキシ基（好ましくはメトキシ）でそれぞれ置換されていてもよい、ベンゼン環または5または6員芳香族複素環（好ましくはピリジン、イソオキサゾール）；

30 Zが $-(CH_2)_n-Z^1-$ であり、かつ、nが0ないし2の整数（好ましくは1）、Z<sup>1</sup>が結合手、酸素原子または硫黄原子（好ましくは酸素原子）；

環Bが炭素数1ないし10のアルキル基（好ましくはメチル）、炭素数6ないし14のアリール基—炭素数1ないし10のアルキル基（好ましくはベンジル）または炭素数6ないし14のアリール基（好ましくはフェニル）で置換されていてもよいピラゾール環；

5 WがC<sub>1-6</sub>アルキレン（好ましくは—CH<sub>2</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—）；

R<sup>2</sup>が—OR<sup>8</sup>であり、かつR<sup>8</sup>が水素原子または炭素数1ないし4のアルキル基（好ましくはメチル、エチル）である化合物。

[化合物C]

10 [1—メチル—3—[4—(5—メチル—2—フェニル—4—オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ]—1H—ピラゾール—4—イル] 酢酸、

[1—メチル—3—[6—(5—メチル—2—フェニル—4—オキサゾリルメトキシ)—3—ピリジルメトキシ]—1H—ピラゾール—4—イル] 酢酸、

[1—メチル—3—[6—(2—フェニル—4—チアゾリルメトキシ)—3—ピリジルメトキシ]—1H—ピラゾール—4—イル] 酢酸、

15 [1—ベンジル—3—[6—(5—メチル—2—フェニル—4—オキサゾリルメトキシ)—3—ピリジルメトキシ]—1H—ピラゾール—4—イル] 酢酸、

[3—[4—(5—メチル—2—フェニル—4—オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ]—1—フェニル—1H—ピラゾール—4—イル] 酢酸、

20 [3—[6—(5—メチル—2—フェニル—4—オキサゾリルメトキシ)—3—ピリジルメトキシ]—1—フェニル—1H—ピラゾール—4—イル] 酢酸、

3—[3—[3—メトキシ—4—(5—メチル—2—フェニル—4—オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ]—1—フェニル—1H—ピラゾール—5—イル] プロピオン酸、

25 3—[3—[4—(5—メチル—2—フェニル—4—オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ]—1—フェニル—1H—ピラゾール—5—イル] プロピオン酸、または

3—[3—[3—(5—メチル—2—フェニル—4—オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ]—1—フェニル—1H—ピラゾール—5—イル] プロピオン酸。

30 一般式(I)で表される化合物（以下、化合物(I)と略記することがある）

の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩など  
5    のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；  
アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチル  
アミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリ  
エタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N，N－ジベンジルエチレンジ  
10   アミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、  
リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、  
フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、  
15   メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸などとの塩  
が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オ  
ルニチンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミ  
20   ン酸などとの塩が挙げられる。

上記した塩の中でもナトリウム塩、カリウム塩、塩酸塩などが好ましい。

化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等  
による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還  
元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水  
25   分解などを起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプ  
ロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん  
酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニ  
ル化、ベンチルアミノカルボニル化、（5－メチルー2－オキソ－1，3－ジ  
オキソレン－4－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、テ  
30   トラヒドロピラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、t.



ーブチル化された化合物など) ; 化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物 (例、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ビバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化、テトラヒドロピラニル化された化合物など) ; 化合物 (I) のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物 (例、化合物 (I) のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ビバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) ; 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。

また、化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (II) に変化するものであってもよい。

また、化合物 (I) は、同位元素 (例、 $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$  など) などで標識されていてもよい。

さらに、化合物 (I) は、無水物であっても、水和物であってもよい。

化合物 (I) またはその塩 (以下、単に本発明化合物と略記することがある) は、毒性が低く、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体などと混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物 (例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等) に対して、後述する各種疾患の予防・治療剤として用いることができる。

ここにおいて、薬理学的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤 ; 液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソ

ルビトール、デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

- 5 滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、例えば $\alpha$ 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

- 10 崩壊剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

- 20 溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

- 25 懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高  
30 分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

- 5 無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

- 10 抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

- 15 着色剤の好適な例としては、例えば水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素（例、 $\beta$ -カロチン、クロロフィル、ベンガラなど）などが挙げられる。

甘味剤の好適な例としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

- 20 前記医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など）、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ベレット、点滴剤、徐放性製剤（例、徐放性マイクロカプセルなど）、点眼剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。

- 25 医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

- 30 例えば、経口剤は、有効成分に、例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、 $\alpha$ 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセル

ロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど) または滑沢剤 (例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 6000 など) などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。

該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる 1 種または 2 種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E [オイドラギット E (商品名)、ロームファルマ社]、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマー L [オイドラギット L (商品名)、ロームファルマ社]、メタアクリル酸コポリマー LD [オイドラギット L-30D55 (商品名)、ロームファルマ社]、メタアクリル酸コポリマー S [オイドラギット S (商品名)、ロームファルマ社] などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマー RS [オイドラギット RS (商品名)、ロームファルマ社]、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液 [オイドラギット NE (商品名)、ロームファルマ社] などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60など）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、ベンジルアルコール等）等の添加物を用いてもよい。

本発明化合物は、インスリン抵抗性改善剤、インスリン感受性増強剤、レチノイド関連受容体機能調節剤、ヘルオキシソーム増殖剤応答性受容体リガンド、レチノイドX受容体リガンドなどとして使用できる。ここでいう機能調節剤とは、アゴニストおよびアンタゴニストの両方を意味する。

本発明化合物は、血糖低下作用、血中脂質低下作用、血中インスリン低下作用、インスリン抵抗性改善作用、インスリン感受性増強作用およびレチノイド関連受容体機能調節活性を有する。該機能調節剤は、部分アゴニスト（パースシャルアゴニスト）または部分アンタゴニスト（パースシャルアンタゴニスト）であってもよい。

ここで、レチノイド関連受容体とは、核内レセプターに含まれ、脂溶性ビタミンなどのシグナル分子をリガンドとするDNA結合性の転写因子であり、これらは単量体型受容体、ホモ二量体型受容体およびヘテロ二量体型受容体のいずれであってもよい。

ここで、単量体型受容体としては、例えばレチノイドO受容体（以下、RORと略記することがある） $\alpha$ （GenBank Accession No. L14611）、ROR $\beta$ （GenBank Accession No. L14160）、ROR $\gamma$ （GenBank Accession No. U16997）；Re

v-e r b  $\alpha$  (GenBank Accession No. M24898)、R e v-e r b  $\beta$  (GenBank Accession No. L31785) ; E R R  $\alpha$  (GenBank Accession No. X51416) 、 E R R  $\beta$  (GenBank Accession No. X51417) ; F t z - F I  $\alpha$  (GenBank Accession No. S65876) 、 F t z - F I  $\beta$  (GenBank Accession No. M81385) ; T I x  
 5 (GenBank Accession No. S77482) ; G C N F (GenBank Accession No. U14666) などが挙げられる。

ホモ二量体型受容体としては、例えばレチノイドX受容体（以下、R X Rと略記することがある） $\alpha$  (GenBank Accession No. X52773) 、 R X R  $\beta$  (GenBank Accession No. M84820) 、 R X R  $\gamma$  (GenBank Accession No. U38480) ; C O  
 10 U P  $\alpha$  (GenBank Accession No. X12795) 、 C O U P  $\beta$  (GenBank Accession No. M64497) 、 C O U P  $\gamma$  (GenBank Accession No. X12794) ; T R 2  $\alpha$  (GenBank Accession No. M29960) 、 T R 2  $\beta$  (GenBank Accession No. L27586) ; または H N F 4  $\alpha$  (GenBank Accession No. X76930) 、 H N F 4  $\gamma$  (GenBank Accession No. Z49826) などが形成するホモ二量体が挙げられる。

15 ヘテロ二量体型受容体としては、例えば上記したレチノイドX受容体 (R X R  $\alpha$ 、R X R  $\beta$ またはR X R  $\gamma$ ) と、レチノイドA受容体（以下、R A Rと略記することがある） $\alpha$  (GenBank Accession No. X06614) 、 R A R  $\beta$  (GenBank Accession No. Y00291) 、 R A R  $\gamma$  (GenBank Accession No. M24857) ; 甲状腺ホルモン受容体（以下、T Rと略記することがある） $\alpha$  (GenBank Accession  
 20 No. M24748) 、 T R  $\beta$  (GenBank Accession No. M26747) ; ビタミンD受容体 (V D R) (GenBank Accession No. J03258) ; ヘルオキシソーム増殖剤応答性受容体（以下、P P A Rと略記することがある） $\alpha$  (GenBank Accession No. L02932) 、 P P A R  $\beta$  (P P A R  $\delta$ ) (GenBank Accession No. U10375) 、 P P A R  $\gamma$  (GenBank Accession No. L40904) ; L X R  $\alpha$  (GenBank Accession No.  
 25 U22662) 、 L X R  $\beta$  (GenBank Accession No. U14534) ; F X R (GenBank Accession No. U18374) ; M B 6 7 (GenBank Accession No. L29263) ; O N R (GenBank Accession No. X75163) ; および N U R  $\alpha$  (GenBank Accession No. L13740) 、 N U R  $\beta$  (GenBank Accession No. X75918) 、 N U R  $\gamma$  (GenBank Accession No. U12767) から選ばれる1種の受容体とが形成するヘテロ二量体が挙げられる。

30 本発明化合物は、上記したレチノイド関連受容体の中でも、とりわけレチノ

イドX受容体 ( $RXR\alpha$ 、 $RXR\beta$ 、 $RXR\gamma$ ) およびペルオキシソーム増殖  
剤応答性受容体 ( $PPAR\alpha$ 、 $PPAR\beta$  ( $PPAR\delta$ )、 $PPAR\gamma$ ) に対  
して優れたリガンド活性を有し、これら受容体に対するアゴニスト、部分アゴ  
ニスト (パーシャルアゴニスト)、アンタゴニストまたは部分アンタゴニスト  
5 (パーシャルアンタゴニスト) として有用である。

さらに、本発明化合物は、レチノイドX受容体とペルオキシソーム増殖剤応  
答性受容体とが形成するヘテロ二量体型受容体 (例、 $RXR\alpha$ と $PPAR\delta$ と  
が形成するヘテロ二量体型受容体、 $RXR\alpha$ と $PPAR\gamma$ とが形成するヘテロ  
二量体型受容体など) におけるペルオキシソーム増殖剤応答性受容体に対して  
10 優れたリガンド活性を有する。

よって、本発明のレチノイド関連受容体リガンドは、ペルオキシソーム増殖  
剤応答性受容体リガンドまたはレチノイドX受容体リガンドとして好適に用い  
られる。

本発明化合物は、例えば糖尿病 (例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病  
15 等) の予防・治療剤; 高脂血症 (例、高トリグリセリド血症、高コレステロー  
ル血症、低HDL血症、食後高脂血症等) の予防・治療剤; インスリン抵抗性  
改善剤; インスリン感受性増強剤; 耐糖能不全 [IGT (Impaired Glucose  
Tolerance)] の予防・治療剤; および耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤と  
して用いることができる。

20 糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定  
基準が報告されている。

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値 (静脈血漿におけるグルコー  
ス濃度) が  $126\text{ mg/dl}$  以上、75g経口ブドウ糖負荷試験 (75g OG  
TT) 2時間値 (静脈血漿におけるグルコース濃度) が  $200\text{ mg/dl}$  以上、  
25 随時血糖値 (静脈血漿におけるグルコース濃度) が  $200\text{ mg/dl}$  以上のい  
ずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖  
値 (静脈血漿におけるグルコース濃度) が  $110\text{ mg/dl}$  未満または75g  
経口ブドウ糖負荷試験 (75g OGTT) 2時間値 (静脈血漿におけるグルコ  
ース濃度) が  $140\text{ mg/dl}$  未満を示す状態」 (正常型) でない状態を、「境  
30 界型」と呼ぶ。

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上を示す状態である。

また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl未満であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl以上200mg/dl未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl以上126mg/dl未満の状態をIFG (Impaired Fasting Glucose) と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG (Impaired Fasting Glucose)のうち、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl未満である状態をIFG (Impaired Fasting Glycemia) と呼ぶ。

本発明化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose) およびIFG (Impaired Fasting Glycemia) の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose) またはIFG (Impaired Fasting Glycemia) から糖尿病への進展を防止することもできる。

本発明化合物は、例えば糖尿病性合併症〔例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症等）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害等〕、肥満、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧



性腎硬化症、末期腎臓疾患等)、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害(例、脳梗塞、脳卒中)、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍(例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌等)、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患(例、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎(非アルコール性脂肪性肝炎を含む)、肺炎、脾炎、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎等)、内臓肥満症候群などの予防・治療剤としても用いることができる。

本発明化合物は、総コレステロール低下作用を有し、血漿抗動脈硬化指数[(HDLコレステロール/総コレステロール)×100]を上昇させるため、動脈硬化症(例、アテローム性動脈硬化症等)などの予防・治療剤としても用いることができる。

また、本発明化合物は、消化性潰瘍、急性または慢性胃炎、胆道ジスキネジア、胆のう炎等に伴う腹痛、悪心、嘔吐、上腹部不快感などの症状の改善などにも用いることができる。

さらに、本発明化合物は、食欲を調整(亢進または抑制)するため、例えば痩身、虚食症の治療剤(痩身または虚食症の投与対象における体重増加)または肥満の治療剤として用いることもできる。

本発明化合物は、TNF- $\alpha$ が関与する炎症性疾患の予防・治療薬としても用いられる。ここで、TNF- $\alpha$ が関与する炎症性疾患とは、TNF- $\alpha$ の存在により発症し、TNF- $\alpha$ 抑制効果を介して治療され得る炎症性疾患である。このような炎症性疾患としては、例えば糖尿病性合併症(例、網膜症、腎症、神経障害、大血管障害など)、慢性関節リウマチ、変形性脊椎症、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術・外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎、肺炎、胃粘膜損傷(アスピリンにより引き起こされた胃粘膜損傷を含む)などが挙げられる。

本発明化合物は、アポトーシス抑制作用を有し、アポトーシスの促進が関わる疾患の予防・治療薬としても用いられる。ここで、アポトーシスの促進が関わる疾患疾患としては、例えばウイルス疾患(例、エイズ、劇症肝炎など)、神経変性疾患(例、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、

色素性網膜炎、小脳変性など)、脊髄異形成疾患(例、再生不良性貧血など)、虚血性疾患(例、心筋梗塞、脳卒中など)、肝疾患(例、アルコール性肝炎、B型肝炎、C型肝炎など)、関節疾患(例、変形性関節症など)、アテローム性動脈硬化症などが挙げられる。

- 5      本発明化合物は、内臓脂肪の減少、内臓脂肪蓄積の抑制、糖代謝改善、脂質代謝改善、インスリン抵抗性改善、酸化LDL産生抑制、リポタンパク代謝改善、冠動脈代謝改善、心血管合併症の予防・治療、心不全合併症の予防・治療、血中レムナント低下、無排卵症の予防・治療、多毛症の予防・治療、高アンドロゲン血症の予防・治療などにも用いられる。

- 10      本発明化合物は、上記した各種疾患(例、心筋梗塞などの心血管イベント)の2次予防および進展抑制にも用いられる。

本発明化合物は、ミダゾラム、ケトコナゾールなどと組み合わせて用いることもできる。

- 15      本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば成人の糖尿病患者に経口投与する場合、通常1回量として約0.005ないし50mg/kg体重、好ましくは0.01ないし2mg/kg体重であり、さらに好ましくは0.025ないし0.5mg/kg体重であり、この量を1日1回ないし3回投与するのが望ましい。

- 20      本発明化合物は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤などの薬剤(以下、併用薬剤と略記する)と組み合わせて用いることができる。これらの併用薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体であるか、あるいはワクチン等であってもよい。この際、本発明化合物および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、  
25      時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01ないし100重量部用いればよい。

- 30      なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤(例、ウシ、ブタの膵臓から

抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）など）、インスリン抵抗性改善剤（例、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはそのマレイン酸塩、GI-262570、JTT-501、MCC-555、YM-440、KRP-297、CS-011、FK-614等）、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ピグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等）、インスリン分泌促進剤〔スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリビザイド、グリブゾール等）、レバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1等〕、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤（例、NVP-DPP-278、PT-100等）、 $\beta$ 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140等）、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド等）、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等）、SGLUT

20 (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤（例、T-1095等）等が挙げられる。

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エバルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット（SNK-860）、CT-112等）、神経栄養

25 因子（例、NGF、NT-3、BDNF等）、神経栄養因子産生・分泌促進剤、PKC阻害剤（例、LY-333531等）、AGE阻害剤（例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム プロマイド（ALT766）、EXO-226等）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸等）、脳血管拡張剤（例、チアブリド、メキシレチン等）が挙げられる。

30 抗高脂血剤としては、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物（例、

- セリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩等）等）、スクアレン合成酵素阻害剤あるいはトリグリセリド低下作用を有するフィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等）等が挙げられる。

- 降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等）、アンジオテンシン II 拮抗剤（例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン等）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、ニカルジピン、アムロジピン、エホニジピン等）、クロニジン等が挙げられる。

- 抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェブラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等）、膵リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット等）、 $\beta 3$ アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ-40140等）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子）等）、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL-15849等）等が挙げられる。

- 利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロベンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ベンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリウムテレン等）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド等）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダバミド等）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

- 化学療法剤としては、例えばアルキル化剤（例、サイクロフォスファミド、

イフォスファミド等)、代謝拮抗剤(例、メソトレキセート、5-フルオロウラシルおよびその誘導体等)、抗癌性抗生物質(例、マイトマイシン、アドリアマイシン等)、植物由来抗癌剤(例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシドなどが挙げられる。

- 5   なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

- 免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分(例、ムラミルジペプチド誘導体、ビシバニール等)、免疫増強活性のある多糖類(例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、  
10   インターフェロン、インターロイキン(IL)等)、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等)などが挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12などのインターロイキンが好ましい。

- また、併用薬剤としては、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例、インドメタシン等)  
15   〔キャンサー・リサーチ(Cancer Research)、第49巻、5935~5939頁、1989年〕、プロゲステロン誘導体(例、メゲステロールアセテート)〔ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー(Journal of Clinical Oncology)、第12巻、213~225頁、1994年〕、糖質ステロイド(例、デキサメサゾン等)、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤(文  
20   献はいずれも上記と同様)、脂肪代謝改善剤(例、エイコサペンタエン酸等)〔ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー(British Journal of Cancer)、第68巻、314~318頁、1993年〕、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- $\alpha$ 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども挙げられる。

- 25   さらに、併用薬剤としては、神経再生促進薬(例、Y-128、VX-853、prosaptide等)、抗うつ薬(例、デシプラミン、アミトリプチリン、イミプラミン等)、抗てんかん薬(例、ラモトリジン等)、抗不整脈薬(例、メキシレチン等)、アセチルコリン受容体リガンド(例、ABT-594等)、エンドセリン受容体拮抗薬(例、ABT-627等)、モノアミン取り込み阻害薬(例、トラマド  
30   ル等)、麻薬性鎮痛薬(例、モルヒネ等)、GABA受容体作動薬(例、ギャバベ

- ンチン等)、 $\alpha 2$  受容体作動薬 (例、クロニジン等)、局所鎮痛薬 (例、カプサイシン等)、プロテインキナーゼ C 阻害薬 (例、LY-333531 等)、抗不安薬 (例、ベンゾジアゼピン等)、ホスホジエステラーゼ阻害薬 (例、(クエン酸) シルデナフィル等)、ドーパミン作動薬 (例、アボモルフィン等)、骨粗鬆症治療
- 5 剤 (例、アルファカルシドール、カルシトリオール、エルカトニン、サケカルシトニン、エストリオール、イブリフラボン、パミドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、インカドロン酸二ナトリウム等)、抗痴呆剤 (例、タクリン、ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン等)、尿失禁・頻尿治療剤 (例、塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸プロピベリン) 等) 等も挙げられる。
- 10

併用薬剤は、好ましくはインスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン分泌促進剤 (好ましくはスルホニルウレア剤) などである。

- 上記併用薬剤は、2 種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。2 種以上
- 15 上の併用薬剤を用いる場合の好ましい組み合わせとしては、例えば以下のものが挙げられる。

- 1) インスリン抵抗性改善剤およびインスリン製剤;
- 2) インスリン抵抗性改善剤およびインスリン分泌促進剤;
- 3) インスリン抵抗性改善剤および $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤;
- 20 4) インスリン抵抗性改善剤およびビグアナイド剤;
- 5) インスリン抵抗性改善剤、インスリン製剤およびビグアナイド剤;
- 6) インスリン抵抗性改善剤、インスリン製剤およびインスリン分泌促進剤;
- 7) インスリン抵抗性改善剤、インスリン製剤および $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤;
- 25 8) インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤およびビグアナイド剤;
- 9) インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤および $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤; および
- 10) インスリン抵抗性改善剤、ビグアナイド剤および $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤。

- 30 本発明化合物が併用薬剤と組み合わせて使用される場合には、お互いの剤の量

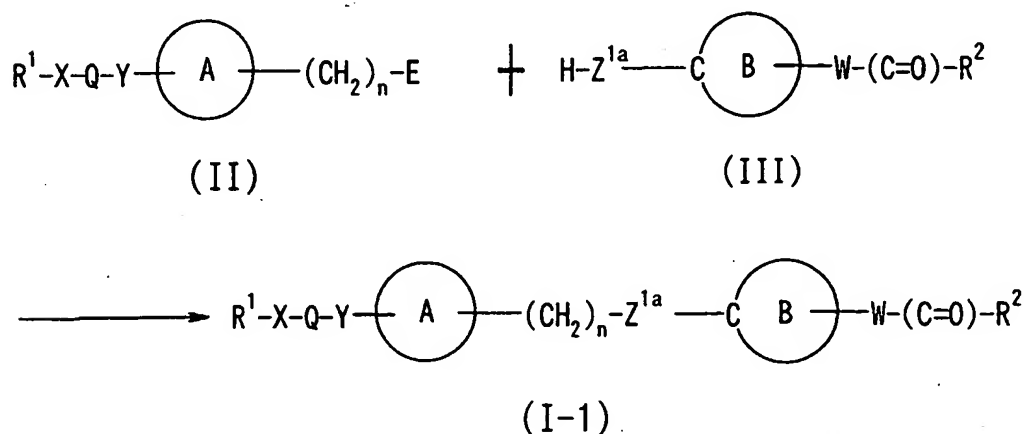
- は、それらの剤の反対効果を考えて安全な範囲内で低減できる。特に、インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤およびヒグアナイド剤は通常の投与量よりも低減できる。したがって、これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は安全に防止できる。それに加えて、糖尿病合併症剤、抗高脂血剤、
- 5 降圧剤の投与量は低減でき、その結果これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は効果的に防止できる。

以下、本発明化合物の製造法について説明する。

- 化合物 (I) は、自体公知の方法、例えば以下に示す A 法～I 法あるいはこれらに準ずる方法により製造することができる。なお、以下の各製造法において、原料化合物は塩として用いてもよく、このような塩としては、前記化合物
- 10 (I) の塩として例示したものが用いられる。

一般式 (I) 中、Z が  $-(CH_2)_n-Z^{1a}-$  ( $Z^{1a}$  は酸素原子、硫黄原子または  $-NR^7-$  ( $R^7$  は前記と同意義を示す) を、n は前記と同意義を示す) である化合物 (I-1) は、例えば以下の A 法によって製造される。

- 15 [A 法]



[式中、E は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

- 20 ここで、E で示される脱離基としては、例えばヒドロキシ基、ハロゲン原子または  $-OSO_2R^{15}$  ( $R^{15}$  は炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 1～4 のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 6～10 のアリール基を示す) などが挙げられる。

R<sup>15</sup>で示される「炭素数1～4のアルキル基」および「炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基」における炭素数1～4のアルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチルが挙げられ、なかでもメチルが好ましい。

また、R<sup>15</sup>で示される「炭素数1～4のアルキル基で置換されていてもよい炭素数6～10のアリール基」における炭素数6～10のアリール基としては、例えばフェニル、ナフチルが挙げられ、なかでもフェニルが好ましい。

R<sup>15</sup>は、特に好ましくはメチル、トリルなどである。

10 本法では、化合物(II)と化合物(III)との反応により化合物(I-1)を製造する。

Eがヒドロキシ基である場合、本反応は、自体公知の方法、例えば、シンセシス(Synthesis)1頁(1981年)に記載の方法、あるいはそれに準じた方法により行われる。すなわち、本反応は、通常、有機リン化合物および親電子剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

有機リン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどが挙げられる。

親電子剤としては、例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボニルジピペラジンなどが挙げられる。

20 有機リン化合物および親電子剤の使用量は、化合物(III)に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。

30 反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。



Eがハロゲン原子または $-\text{OSO}_2\text{R}^{15}$ である場合、本反応は、常法に従い、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N，  
5 N-ジメチルアニリン、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t.-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。

これら塩基の使用量は、化合物(III)に対し、好ましくは約1～約5モル当  
10 量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N，N-ジメチルホルム  
15 アミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約 $-50\sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは約 $-10\sim 100^\circ\text{C}$ である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

20 このようにして得られる化合物(I-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

なお、上記A法で原料化合物として用いられる化合物(II)および化合物(III)は、公知化合物であり、例えばEがヒドロキシ基である化合物(II)は、EP  
25 -A 710659に記載されている。また、化合物(II)は、EP-A 629624(特開平7-53555)、WO 98/03505等にも記載されている。さらに、化合物(II)は、これらの公報に記載された方法に準ずる方法によって製造することもできる。

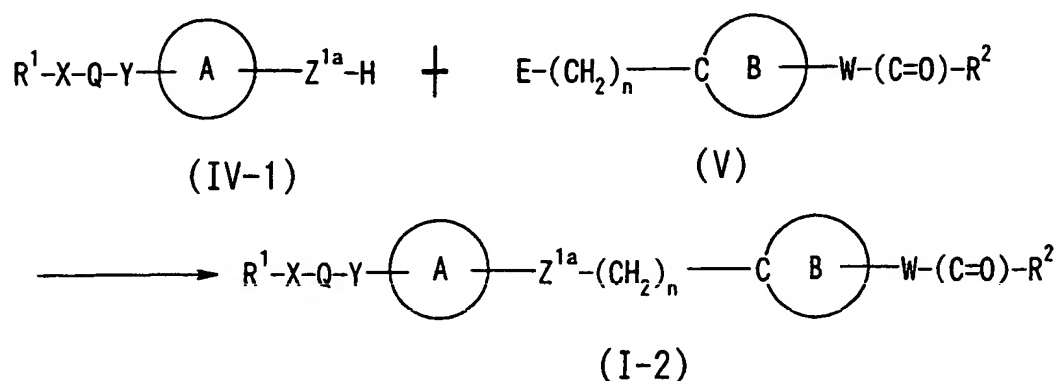
一方、化合物(III)は、例えばテトラヘドロン(Tetrahedron)、43巻、  
30 607頁(1987年)；ケミカル アンド ファーマスーティカル プレタン

(Chemical & Pharmaceutical Bulletin)、12巻、176頁(1964年)等に記載されている。また、化合物(III)は、これらの文献に記載された方法に準ずる方法によって製造することもできる。

一般式(I)中、Zが $-Z^{1a}-(CH_2)_n-$  (記号は前記と同意義を示す)

5 である化合物(I-2)は、例えば以下のB法によって製造される。

[B法]



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

10 本法では、化合物(IV-1)と化合物(V)との反応により化合物(I-2)を製造する。本反応は、前記A法における化合物(II)と化合物(III)との反応と同様に行われる。

なお、Eがヒドロキシである場合に用いられる有機リン化合物および親電子剤の使用量は、化合物(IV-1)に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。

15

また、Eがハロゲン原子または $-OSO_2R^{15}$ である場合に用いられる塩基の使用量は、化合物(IV-1)に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。

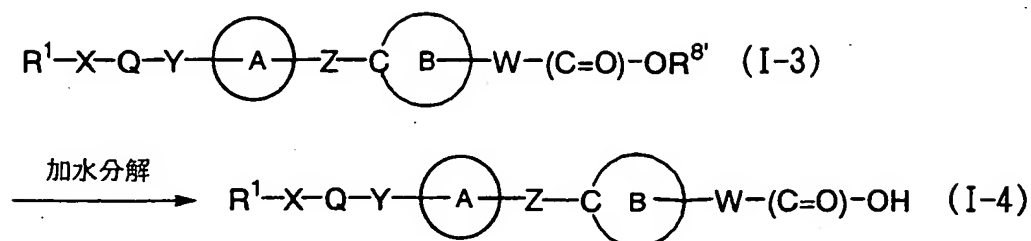
このようにして得られる化合物(I-2)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

20

なお、上記B法で原料化合物として用いられる化合物(V)は、公知化合物であり、例えば化合物(V)は、WO 01/14372等に記載されている。さらに、化合物(V)は、これらの公報に記載された方法に準ずる方法によって製造することもできる。

一般式 (I) 中、 $R^2$  が  $-OH$  である化合物 (I-4) は、例えば以下の C 法によっても製造される。

[C法]



5

[式中、 $R^{8'}$  は置換されていてもよい炭化水素基であり、その他の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (I-3) を加水分解反応に付すことにより、化合物 (I-4) を製造する。

- 10    ここで、上記  $R^{8'}$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、 $R^8$  において「置換されていてもよい炭化水素基」として例示したものが挙げられ、好ましくは「炭素数 1 ないし 4 のアルキル基」などである。

- 15    上記  $R^{8'}$  で示される「炭素数 1 ないし 4 のアルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチルなどが挙げられ、なかでもメチル、エチルが好ましい。

本反応は、常法に従い、酸または塩基の存在下、含水溶媒中で行われる。

酸としては、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸などの無機酸；酢酸などの有機酸などが挙げられる。

- 20    塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどの水酸化アルカリ金属などが挙げられる。

- 25    酸または塩基の使用量は、通常、化合物 (I-3) に対して過剰量である。好ましくは、酸の使用量は、化合物 (I-3) に対し、約 2 ～ 約 50 当量、塩基の使用量は、化合物 (I-3) に対し、約 1.2 ～ 約 5 当量である。

含水溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類；テ

トラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；ジメチルスルホキシドおよびアセトンなどから選ばれる１種以上の溶媒と水との混合溶媒などが挙げられる。

反応温度は、通常、約－２０～約１５０℃、好ましくは約－１０～約１００℃である。

反応時間は、通常、約０．１～約２０時間である。

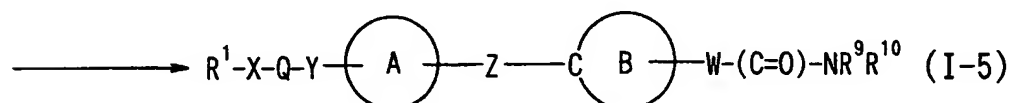
このようにして得られる化合物（Ｉ－４）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

10 上記Ｃ法で原料化合物として用いられる化合物（Ｉ－３）は、例えば上記Ａ法またはＢ法により製造される。

一般式（Ｉ）中、 $R^2$ が $-NR^9R^{10}$ （ $R^9$ および $R^{10}$ は前記と同意義を示す）である化合物（Ｉ－５）は、例えば以下のＤ法によっても製造される。

〔Ｄ法〕

15



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕

本法では、化合物（Ｉ－４）をアミド化反応に付すことにより、化合物（Ｉ－５）を製造する。本反応は、自体公知の方法、例えば、化合物（Ｉ－４）と化合物（VIII）とを縮合剤（例、ジシクロヘキシルカルボジイミドなど）を用いて直接縮合させる方法、あるいは、化合物（Ｉ－４）の反応性誘導体と、化合物（VIII）とを適宜反応させる方法等を用いて行われる。化合物（Ｉ－４）の反応性誘導体としては、例えば、酸無水物、酸ハライド（例、酸クロリド、酸ブロミド）、イミダゾリド、あるいは混合酸無水物（例えばメチル炭酸、エチル炭酸、イソブチル炭酸との無水物など）などが挙げられる。

例えば酸ハライドを用いる場合、反応は、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリンなどのアミン類；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩等が挙げられる。

5 反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、酢酸エチル、水などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物 (VIII) の使用量は、化合物 (I-4) に対し 0.1~10 モル当量、  
10 好ましくは 0.3~3 モル当量である。

反応温度は、通常、-30℃~100℃である。

反応時間は、通常、0.5~20 時間である。

また、混合酸無水物を用いる場合、化合物 (I-4) とクロロ炭酸エステル  
(例、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチルなど) を  
15 塩基 (例、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリンなどのアミン類；炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩等) の存在下に反応させ、さらに化合物 (VIII) と反応させる。

化合物 (VIII) の使用量は、化合物 (I-4) に対して、通常 0.1~10  
20 モル当量、好ましくは 0.3~3 モル当量である。

反応温度は、通常、-30℃~100℃である。

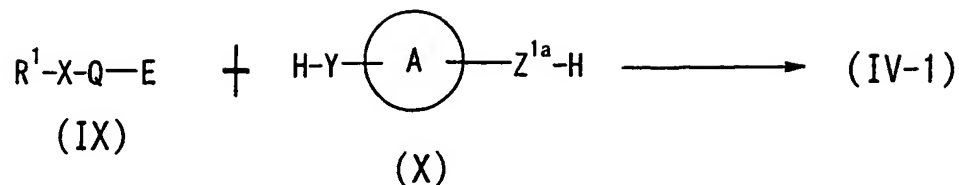
反応時間は、通常、0.5~20 時間である。

このようにして得られる化合物 (I-5) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどに  
25 より単離精製することができる。

なお、上記 D 法で原料化合物として用いられる化合物 (I-4) は、例えば上記 A 法~C 法により製造される。また、化合物 (VIII) としては、公知のものが用いられる。

B 法で原料化合物として用いられる化合物 (IV-1) は、例えば下記 E 法に  
30 より製造することができる。

[E法]



5 [式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法は、前記A法における化合物(II)と化合物(III)との反応と同様にして行われる。本反応において、化合物(X)の $\text{-Z}^{1a}\text{-H}$ の部分、適切な保護基を用いて保護した後に縮合反応を行い、反応後、脱保護してもよい。このような保護基としては、例えばベンジル基、メトキシメチル基あるいはシリル基(例、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基など)などが挙げられる。

10

このようにして得られる化合物(IV-1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

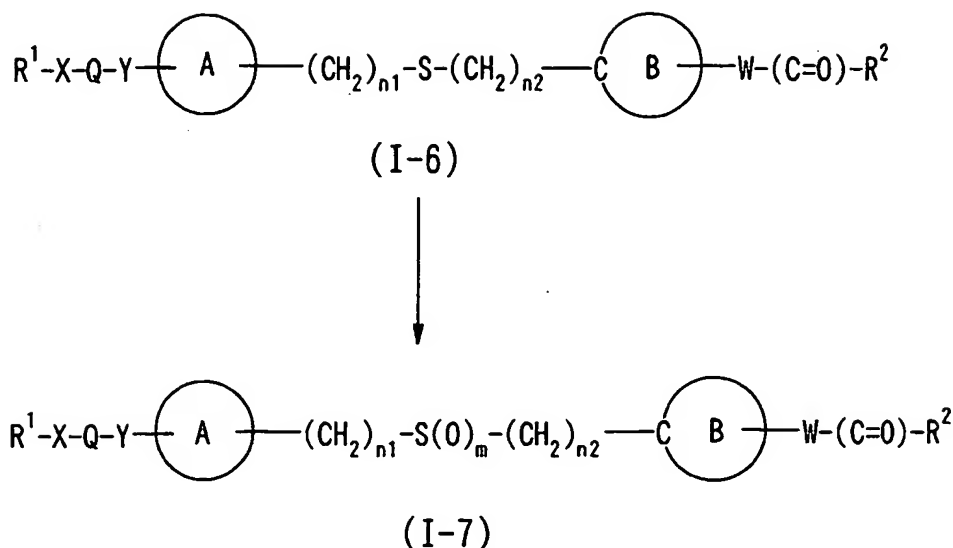
15 なお、上記E法で原料化合物として用いられる化合物(IX)および化合物(X)としては、それぞれ公知のものが用いられる。

一般式(I)中、Zが $\text{-(CH}_2\text{)}_{n1}\text{-S(O)}_m\text{-(CH}_2\text{)}_{n2}\text{-}$ (mは1または2を、n1およびn2は同一または異なって0ないし8の整数を示し、n1またはn2の少なくとも一方は0である)である化合物(I-7)は、例

20

えば以下のF法によって製造される。

[F法]



5 [式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物 (I-6) を酸化反応に付すことにより化合物 (I-7) を製造する。本反応は、通常、酸化剤を用いて、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

酸化剤としては、例えば、3-クロロフェニル過安息香酸、過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素、過酢酸などが挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；エタノール、メタノールなどのアルコール類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。

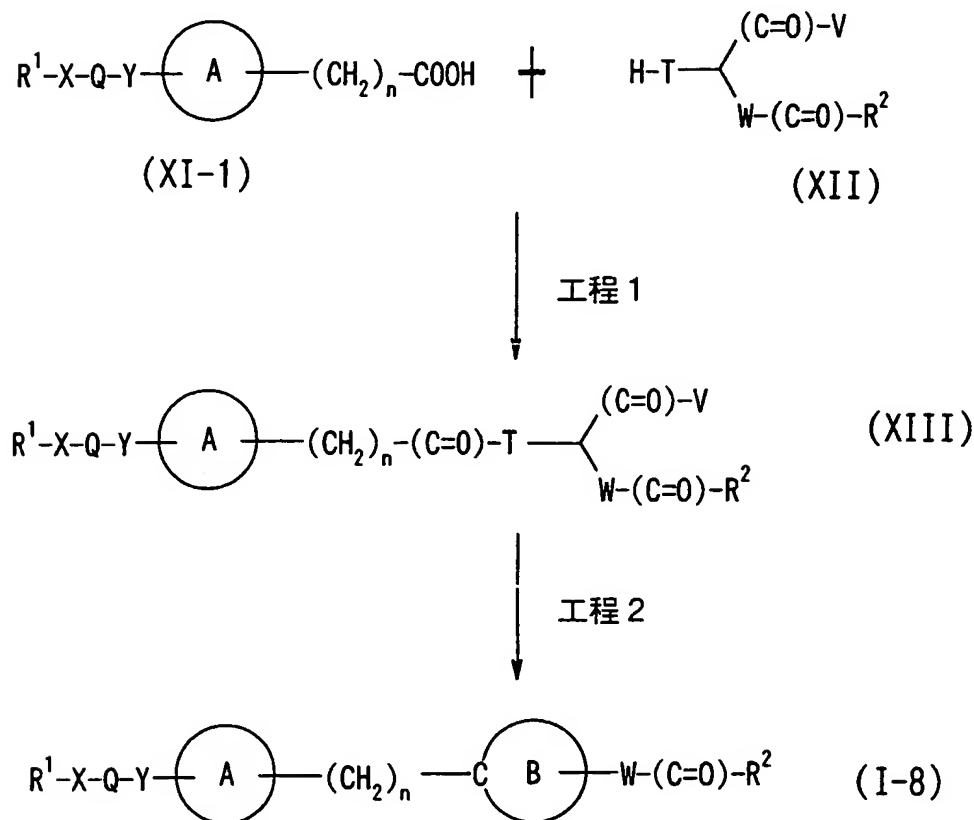
反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

20 このようにして得られる化合物 (I-7) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

なお、上記F法で原料化合物として用いられる化合物（I-6）は、例えば上記A法またはB法により製造される。

一般式（I）中、Zが $-(CH_2)_n-$ （nは前記と同意義を示す）である化合物（I-8）は、例えば以下のG法によって製造される。

5    [G法]



10    [式中、Tは酸素原子、硫黄原子または $-NR^7-$ （ $R^7$ は前記と同意義を示す）を、Vは水素原子または置換基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

Vで示される置換基としては、前記環Bにおける置換基として例示したものが挙げられる。

[工程 1]

15    本法は、前記D法における化合物（I-4）と化合物（VIII）との反応と同様に行われる。

このようにして得られる化合物（XIII）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより



単離精製することができる。

なお、上記G法の工程1で原料化合物として用いられる化合物(XI-1)および化合物(XII)は、公知化合物であり、例えば化合物(XI-1)は、WO 99/585190等に記載されている。さらに、化合物(XI-1)は、これらの公報に記載された方法に準ずる方法によって製造することもできる。

#### [工程2]

本法では、化合物(XIII)を閉環反応に付すことにより、化合物(I-8)を製造する。

本反応は、常法に従い、アンモニウム塩の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

アンモニウム塩としては、例えば酢酸アンモニウムなどが挙げられる。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；エタノール、メタノールなどのアルコール類；酢酸などの有機酸などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

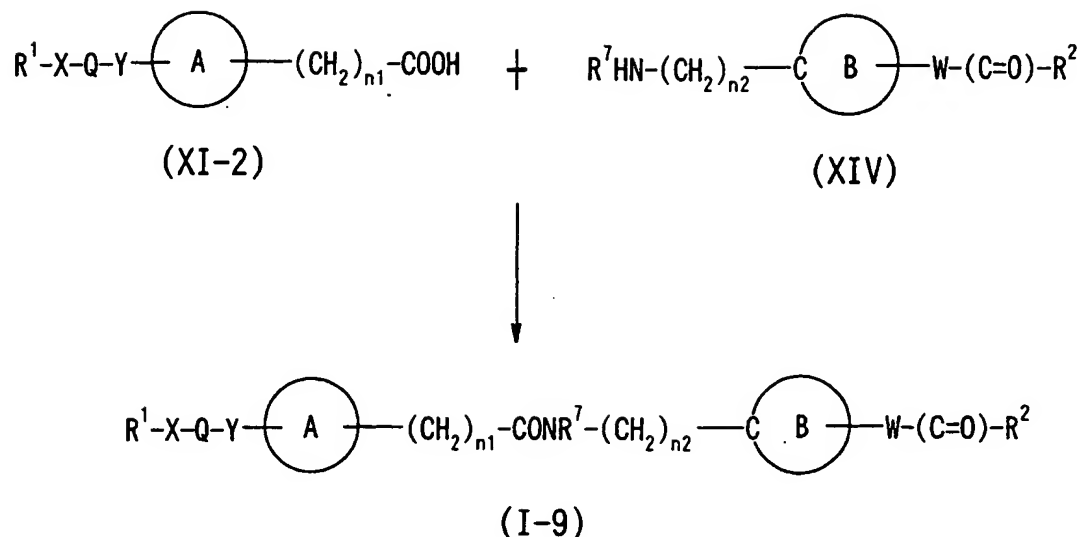
反応温度は、通常、約-50～約200℃、好ましくは約-10～約150℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

このようにして得られる化合物(I-8)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

一般式(I)中、Zが $-(CH_2)_{n_1}-CONR^7-(CH_2)_{n_2}-$  (記号は前記と同意義を示す)である化合物(I-9)は、例えば以下のH法によって製造される。

[H法]



5 [式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法は、前記D法における化合物(I-4)と化合物(VIII)との反応と同様に行われる。

このようにして得られる化合物(I-9)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどに

10 より単離精製することができる。

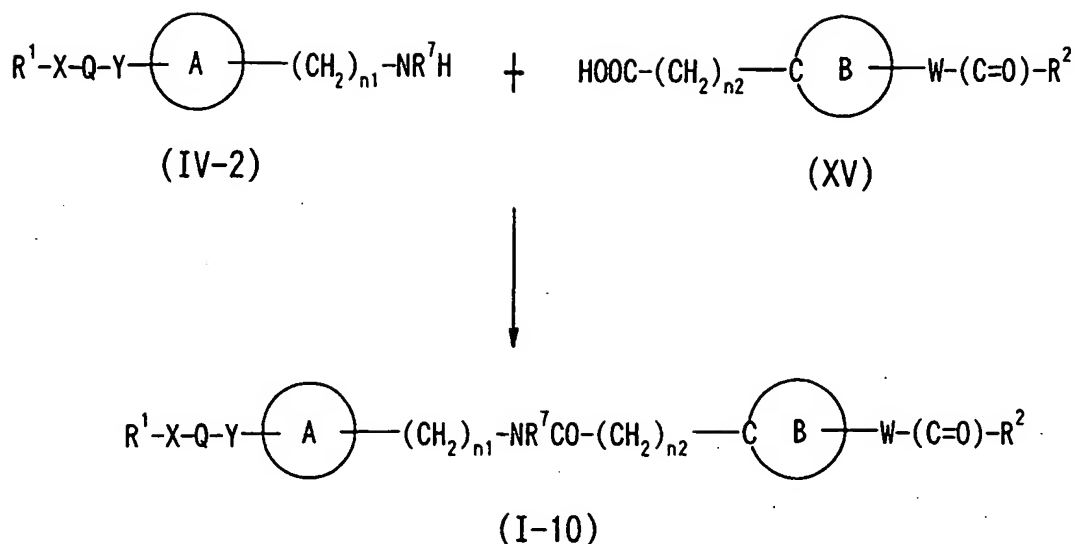
なお、上記H法で原料化合物として用いられる化合物(XI-2)および化合物(XIV)は、公知化合物であり、例えば化合物(XI-2)は、WO 99/585190等に記載されている。さらに、化合物(XI-2)は、これらの公報に記載された方法に準ずる方法によって製造することもできる。一方、化合物

15 (XIV)は、例えば、WO 01/14372等に記載されている。さらに、化合物(XIV)は、これらの公報に記載された方法に準ずる方法によって製造することもできる。

一般式(I)中、Zが $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{-NR}^7\text{CO}-(\text{CH}_2)_{n_2}-$  (記号は前記と同意義を示す)である化合物(I-10)は、例えば以下のI法によ

20 って製造される。

[ I 法 ]



5 [ 式中の記号は前記と同意義を示す。 ]

本法は、前記D法における化合物 ( I - 4 ) と化合物 ( VIII ) との反応と同様にして行われる。

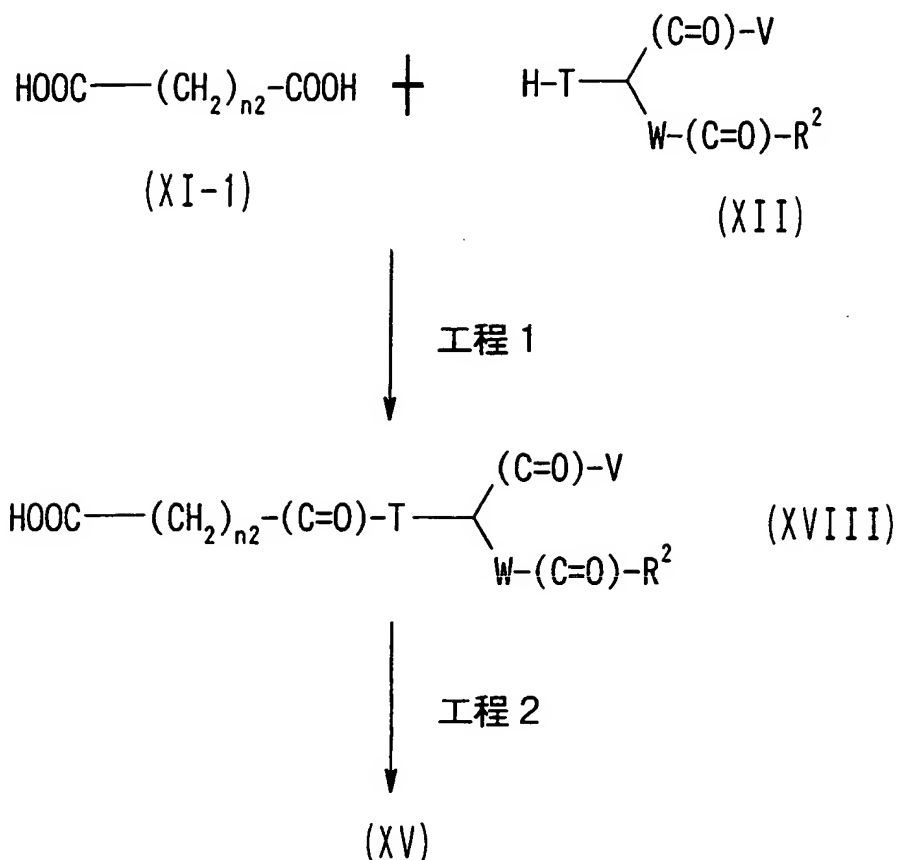
このようにして得られる化合物 ( I - 1 0 ) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなど  
 10 により単離精製することができる。

上記 I 法で原料化合物として用いられる化合物 ( IV - 2 ) は、例えば上記 E 法により製造される。

上記 I 法で原料化合物として用いられる化合物 ( XV ) は、例えば以下の J 法により製造される。

15

[J 法]



5 [式中の記号は前記と同意義を示す。]

[工程 1]

本法は、前記D法における化合物 (I-4) と化合物 (VIII) との反応と同様にして行われる。

10 このようにして得られる化合物 (XVIII) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

なお、上記J法の工程1で原料化合物として用いられる化合物 (XVI) および化合物 (XVII) としては、それぞれ公知のものが用いられる。

[工程 2]

15 本法は、前記G法の工程2と同様にして行われる。

このようにして得られる化合物 (XV) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、

減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、水酸基、カルボニル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、前記R<sup>5</sup>として例示したものが挙げられる。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチルなど）、C<sub>7-11</sub>アラキル（例、ベンジルなど）、フェニル、トリチル、シリル（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジエチルシリルなど）、C<sub>2-6</sub>アルケニル（例、1-アリルなど）などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C<sub>1-6</sub>アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）またはニトロなどで置換されていてもよい。

水酸基の保護基としては、前記R<sup>4</sup>として例示したものが挙げられる。

カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール（例、1,3-ジオキサンなど）、非環状アセタール（例、ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアセタールなど）などが挙げられる。

また、これらの保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法などに準じて行えばよい。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミドなど）などを使用する方法、還元法などが用いられる。

化合物(I)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体を含む場合には、これらも化合物(I)として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、

化合物（I）に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物（I）に包含される。

- 光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学
- 5 分割することにより光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

#### 1) 分別再結晶法

- ラセミ体と光学活性な化合物（例えば、（+）-マンデル酸、（-）-マン
- 10 デル酸、（+）-酒石酸、（-）-酒石酸、（+）-1-フェネチルアミン、（-）-1-フェネチルアミン、シンコニン、（-）-シンコニジン、ブルシンなど）と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

#### 2) キラルカラム法

- 15 ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM（トーソー社製）あるいは、ダイセル社製 CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例、リン酸緩衝液）、有機溶媒（例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセト
- 20 ニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど）を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB（ジェールサイエンス社製）などのキラルカラムを使用して分離する。

#### 3) ジアステレオマー法

- 25 ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段（例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等）などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物（I）が分子内にヒドロキシまたは1，2級アミノを有する場合、該化
- 30 合物と光学活性な有機酸（例えば、MTPA〔 $\alpha$ -メトキシ- $\alpha$ -（トリフル

- オロメチル) フェニル酢酸]、(－)－メントキシ酢酸等) などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物(I) がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

#### 発明を実施するための最良の形態

- 以下に、試験例、参考例、実施例および製剤例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

なお、以下の参考例および実施例において、%は特記しない限り重量パーセントを示す。また、室温とは、1～30℃の温度を示す。

- 本明細書において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature による略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号：1〕

参考例1aで用いられるプライマーPAR-D-Uの塩基配列を示す。

- 20 〔配列番号：2〕

参考例1aで用いられるプライマーPAR-D-Lの塩基配列を示す。

〔配列番号：3〕

参考例2aで用いられるプライマーXRA-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：4〕

- 25 参考例2aで用いられるプライマーXRA-Lの塩基配列を示す。

〔配列番号：5〕

参考例4aで用いられるPPRE-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：6〕

参考例4aで用いられるPPRE-Lの塩基配列を示す。

- 30 〔配列番号：7〕

参考例 4 a で用いられるプライマー T K-U の塩基配列を示す。

〔配列番号：8〕

参考例 4 a で用いられるプライマー T K-L の塩基配列を示す。

〔配列番号：9〕

5 参考例 6 a で用いられるプライマー P A G-U の塩基配列を示す。

〔配列番号：10〕

参考例 6 a で用いられるプライマー P A G-L の塩基配列を示す。

試験例 1（マウスにおける血糖および血中脂質（トリグリセリド）低下作用）

- 10 被検化合物を粉末飼料（C E - 2、日本クレア）に 0.01% の割合で混合し、2 型糖尿病モデルである K K A<sup>y</sup> マウス（11～12 週齢、1 群 5 匹）に自由に 4 日間与えた。この間、水は自由に与えた。血液を眼窩静脈叢から採取し、血液から分離した血漿中のグルコースおよびトリグリセリドを、それぞれ L タイプワコー G l u 2（和光純薬）および L タイプワコー T G・H（和光純薬）
- 15 を用いて、酵素法により定量した。結果を〔表 1〕に示す。

表中、「血糖低下作用（%）」は、被検化合物非投与群の血中グルコース値を 100% とした場合の被検化合物投与群の血中グルコース値の低下率（%）を表す。また、「血中脂質低下作用（%）」は、被検化合物非投与群の血中トリグリセリド値を 100% とした場合の被検化合物投与群の血中トリグリセリド値の低下率（%）を表す。

20



[表 1]

	被検化合物 (実施例番号)	血糖低下作用 (%)	血中脂質低下作用 (%)
5	2	4.5	5.2
	6	4.6	6.2
	8	4.3	5.6
	12	5.2	5.6
	24	5.0	2.2
10	26	5.6	5.3
	38	4.7	3.6
	40	5.2	7.6
	44	5.3	6.8
	46	5.4	5.6
15	50	4.6	8.1
	52	5.0	8.2
	54	5.2	8.9

このように、本発明化合物は、強力な血糖低下作用および血中脂質低下作用を有することが分かった。したがって、本発明化合物は糖尿病、高脂血症（特に、高トリグリセリド血症）、耐糖能障害などの予防・治療剤として有用である。

試験例 2（マウスにおける総コレステロール低下作用および血漿抗動脈硬化指数上昇作用）

被検化合物を粉末飼料（CE-2、日本クレア）に 0.01% の割合で混合し、2 型糖尿病モデルである KKA<sup>y</sup> マウス（11-12 週齢、1 群 5 匹）に自由に 4 日間与えた。この間、水は自由に与えた。血液を眼底静脈叢から採取し、血液から分離した血漿を用いて成分測定を行った。総コレステロールは、L タイプワコーコレステロール（和光純薬）で定量した。また、血漿の一部に、HDL コレステロール沈殿試薬（和光純薬）を加えて、非 HDL リポ蛋白を沈殿させ、その上清のコレステロール（HDL コレステロール）を測定した。これ

らのコレステロール値から血漿抗動脈硬化指数  $[(\text{HDLコレステロール} / \text{総コレステロール}) \times 100]$  を算出した。結果を [表 2] に示す。

表中、「総コレステロール低下作用 (%)」は、被検化合物非投与群の総コレステロール値を 100% とした場合の被検化合物投与群の総コレステロール値の低下率 (%) を表す。また、「血漿抗動脈硬化指数上昇作用 (%)」は、被検化合物非投与群の血漿抗動脈硬化指数を 100% とした場合の被検化合物投与群の血漿抗動脈硬化指数の上昇率 (%) を表す。

[表 2]

10	被検化合物	総コレステロール	血漿抗動脈硬化指数
	(実施例番号)	低下作用 (%)	上昇作用 (%)
	6	27	17
	8	17	11
	12	22	15
15	26	14	14
	38	12	12
	40	13	22
	50	8	12
	52	22	16
20	54	18	14

このように、本発明化合物は、総コレステロール低下作用および血漿抗動脈硬化指数上昇作用を有することが分かった。したがって、本発明化合物は高コレステロール血症あるいは低 HDL コレステロール血症のような血漿リポ蛋白プロファイルを是正することによる、動脈硬化症などの予防・治療剤として有用であることが分かる。

#### 試験例 3 (PPAR $\delta$ -RXR $\alpha$ ヘテロ二量体リガンド活性)

参考例 5a で得られた PPAR $\delta$  : RXR $\alpha$  : 4 ERPP / CHO-K1 細胞を 10% ウシ胎児血清 [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] を含む Ham F12 培地 (日水製薬製) で培養した後、96 ウェルホワイトプレート [コーニング コースター社 (Corning Coster Corporation)

製、米国]  $\times 10^4$  cells/well となるように播種し、37℃の炭酸ガスインキュベーター中で一晩培養した。

96ウェルホワイトプレートをPBS (Phosphate-buffered saline) で洗浄後、90  $\mu$ l の0.1%脂肪酸不含ウシ血清アルブミン (BSA) を含むハムF12培地と被検化合物10  $\mu$ l とを添加し、37℃の炭酸ガスインキュベーター中で48時間培養した。培地を除去後、ピッカジーン7.5 (和光純薬製) を40  $\mu$ l 添加し、攪拌後、ルミスター (Lumistar) [ビー・エム・ジー・ラブテクノロジー社 (BMG Labtechnologies GmbH) 製、ドイツ] を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定した。

- 10 被検化合物非投与群のルシフェラーゼ活性を1としたときの、各被検化合物のルシフェラーゼ活性から誘導倍率を算出した。被検化合物濃度と誘導倍率の値をプリズム (PRISM) 2.01 [グラフパッド ソフトウェア社 (GraphPad Software, Inc.) 製、米国] を用いて解析することにより、被検化合物のEC<sub>50</sub>値 (誘導倍率の最大値の50%を示す化合物濃度) を算出した。結果を[表3]に示す。

[表3]

	被検化合物 (実施例番号)	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
20	10	2.1
	12	0.67

このように、本発明化合物は、優れたPPAR $\delta$ -RXR $\alpha$  ヘテロ二量体リガンド活性を有することが分かった。

#### 試験例4 (PPAR $\gamma$ -RXR $\alpha$ ヘテロ二量体リガンド活性)

- 25 参考例8aで得られたPPAR $\gamma$ :RXR $\alpha$ :4ERPP/CHO-K1細胞を10%ウシ胎児血清 [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] を含むハムF12培地 (日水製薬製) で培養した後、96ウェルホワイトプレート [コーニング コースター社 (Corning Coster Corporation) 製、米国]  $\times 10^4$  cells/well となるように播種し、37℃の炭酸ガスインキュベーター中で一晩培養した。
- 30

9 6 ウェルホワイトプレートをPBS (Phosphate-buffered saline) で洗浄後、90  $\mu$ l の0.1%脂肪酸不含ウシ血清アルブミン (BSA) を含むハムF12培地と被検化合物10  $\mu$ l とを添加し、37°Cの炭酸ガスインキュベーター中で48時間培養した。培地を除去後、ピッカジーン7.5 (和光純薬製) を  
 5 40  $\mu$ l 添加し、攪拌後、ルミスター (Lumistar) [ビー・エム・ジー・ラブテクノロジーズ社 (BMG Labtechnologies GmbH) 製、ドイツ] を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定した。

被検化合物非投与群のルシフェラーゼ活性を1としたときの、各被検化合物のルシフェラーゼ活性から誘導倍率を算出した。被検化合物濃度と誘導倍率の  
 10 値をプリズム (PRISM) 2.01 [グラフパッド ソフトウェア社 (GraphPad Software, Inc.) 製、米国] を用いて解析することにより、被検化合物のEC<sub>50</sub>値 (誘導倍率の最大値の50%を示す化合物濃度) を算出した。結果を[表4]に示す。

[表4]

15

	被検化合物	EC <sub>50</sub>
	(実施例番号)	(nM)
	2	3.7
	4	16
20	6	3.6
	8	16
	10	9.9
	26	37
	50	3.9
25	52	0.38
	54	0.64
	64	6.9

このように、本発明化合物は、優れたPPAR $\gamma$ -RXR $\alpha$  ヘテロ二量体リガンド活性を有することが分かった。

### 30 試験例5 (PPAR $\delta$ -RXR $\alpha$ ヘテロ二量体リガンド活性)

参考例9aで得られたCOS-1細胞を回収し、0.1%脂肪酸不含ウシ血清アルブミン (BSA) (和光純薬製) を含むDMEM培地 (日研生物医学研究所) に懸濁

後、96 ウェルホワイトプレート（コーニング社製、米国）の各ウェルへ  $2 \times 10^4$  cells/well となるように 80ml ずつ播種した。続いて、被験化合物を 20ml 添加し、37°C、5% CO<sub>2</sub> 条件下 48 時間培養した。96 ウェルホワイトプレートより培地を除去後、ピッカジーン LT7.5（和光純薬）を 40ml 添加し、攪拌後、1420

5 ARVO マルチラベルカウンター（Multilabel Counter）（ワラック（Wallac）社）を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定した。

被験化合物非投与群のルシフェラーゼ活性を 1 としたときの、各被験化合物のルシフェラーゼ活性から誘導倍率を算出した。被験化合物濃度と誘導倍率の値をプリズム（PRISM）2.01 [グラフパッド ソフトウェア社（GraphPad Software, Inc.）製、米国] を用いて解析することにより、被験化合物の EC<sub>50</sub> 値（誘導倍率の最大値の 50% を示す化合物濃度）を算出した。結果を [表 5] に示す。

[表 5]

15	被験化合物 (実施例番号)	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
	58	0.68
	60	0.26

このように、本発明化合物は、優れた PPAR $\delta$ -RXR $\alpha$  ヘテロ二量体

20 リガンド活性を有することが分かった。

#### 参考例 1 a（ヒト PPAR $\delta$ 遺伝子のクローニング）

ヒト PPAR $\delta$  遺伝子のクローニングは、脾臓 cDNA（東洋紡製、QUICK-Clone cDNA）を鋳型とし、Schmidt, A. らが報告（Mol Endocrinol 1992;6:1634-1641）している PPAR $\delta$  遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

25 PARD-U ; 5'-AAC GGT ACC TCA GCC ATG GAG CAG CCT CAG GAG G-3'（配列番号：1）  
 PARD-L ; 5'-TAA GTC GAC CCG TTA GTA CAT GTC CTT GTA GAT C-3'（配列番号：2）  
 を用いた PCR 法により行った。

PCR 反応は AmpliWax PCR Gem 100（宝酒造製）を用いたホット・スタート（Hot Start）法で行った。下層混液として、10 x LA PCR Buffer 2  $\mu$ l、2.5 mM dNTP

30 溶液 3  $\mu$ l、12.5  $\mu$ M プライマー溶液各 2.5  $\mu$ l、滅菌蒸留水 10  $\mu$ l を混合

した。上層混液としては、鋳型としてヒト心臓 cDNA (1 ng/ml) を 1  $\mu$ l、10 x LA PCR Buffer 3  $\mu$ l、2.5 mM dNTP 溶液 1  $\mu$ l、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造製) 0.5  $\mu$ l、滅菌蒸留水 24.5  $\mu$ l を混合した。調製した下層混液に  
5 分間処理後、上層混液を加え PCR の反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社、米国) にセットした後、95°C で 2 分間処理した。さらに、95°C で 15 秒間、68°C で 2 分間のサイクルを 45 回繰り返した後、72°C で 8 分間処理した。得られた PCR 産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、P P A R  $\delta$  遺伝子を含む 1.4 kb の DNA 断片をゲルから回収した後、  
10 pT7Blue-T vector (宝酒造製) に挿入することによりプラスミド p T B T -h P P A R  $\delta$  を作製した。

#### 参考例 2 a (ヒト R X R $\alpha$ 遺伝子のクローニング)

ヒト R X R  $\alpha$  遺伝子のクローニングは、腎臓 cDNA (東洋紡製、商品名: QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、マンゲルスドルフ・ディー・ジェイ (Mangelsdorf, D. J.) らが報告 [ネイチャー (Nature)、1990 年、345 (6272) 巻、  
15 224-229 頁] している R X R  $\alpha$  遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

XRA-U: 5'-TTA GAA TTC GAC ATG GAC ACC AAA CAT TTC CTG-3' (配列番号: 3)

XRA-L: 5'-CCC CTC GAG CTA AGT CAT TTG GTG CGG CGC CTC-3' (配列番号: 4)

20 を用いた PCR 法により行った。

PCR 反応は、AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。まず、10 x LA PCR Buffer 2  $\mu$ l、2.5 mM dNTP 溶液 3  $\mu$ l、12.5  $\mu$ M プライマー溶液各 2.5  $\mu$ l、滅菌蒸留水 10  $\mu$ l を混合して下層混液とした。また、鋳型としてヒト腎臓 cDNA (1  
25 ng/ml) を 1  $\mu$ l、10 x LA PCR Buffer 3  $\mu$ l、2.5 mM dNTP 溶液 1  $\mu$ l、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造製) 0.5  $\mu$ l、滅菌蒸留水 24.5  $\mu$ l を混合して上層混液とした。

上記した下層混液に AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を 1 個添加し、70°C で 5 分間、氷中で 5 分間処理後、上層混液を加え PCR の反応液を調製した。  
30 た。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社製、

米国) にセットした後、95℃で2分間処理した。さらに、95℃で15秒間、68℃で2分間のサイクルを35回繰り返した後、72℃で8分間処理した。

得られたPCR産物をアガロースゲル(1%)電気泳動し、RXR $\alpha$ 遺伝子を含む1.4 kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7 Blue-T vector

5 (宝酒造製) に挿入し、プラスミド pTBT-hRXR $\alpha$ を得た。

参考例3a (ヒトPPAR $\delta$ 、RXR $\alpha$ 発現用プラスミドの作製)

プラスミド pVgRXR [インビトロジェン (Invitrogen) 社製、米国] の7.8Kb FspI-NotI断片と参考例2a記載のプラスミド pTBT-hRXR $\alpha$ のRXR $\alpha$ 遺伝子を含む0.9kb FspI-NotI断片を連結し、プラスミド pVgRXR2を作製した。

10 次に、pVgRXR2をBstXIで切断した後、T4 DNAポリメラーゼ(宝酒造製)処理により末端平滑化した。続いてKpnIで切断することにより6.5kbのDNA断片を得た。その一方で、参考例1a記載のプラスミド pTBT-hPPAR $\delta$ をSalIで切断した後、T4 DNAポリメラーゼ(宝酒造製)処理により末端平滑化した。続いてKpnIで切断することにより1.4kbのPPAR $\delta$ 遺伝子を含むDNA断片を  
15 得た。両DNA断片を連結することにより、プラスミド pVgRXR2-hPPAR $\delta$ を構築した。

参考例4a (レポータープラスミドの作製)

アシル CoA オキシダーゼのPPAR応答性エレメント (PPRE) を含むDNA断片は、以下の5'末端リン酸化合成DNAを用いて作製した。

20 PPRE-U : 5'-pTCGACAGGGGACCAGGACAAAGGTCACGTTCTGGGAG-3' (配列番号 : 5)

PPRE-L : 5'-pTCGACTCCCGAACGTGACCTTTGTCTGGTCCCCTG-3' (配列番号 : 6)

まず、PPRE-U、PPRE-Lをアニーリングした後、プラスミド pBlueScript SK+のSalI部位に挿入した。挿入断片の塩基配列を決定することにより、PPREが4個タンデムに連結したプラスミド pBSS-PPRE  
25 E4を選択した。

HSV チミジン・キナーゼ・ミニマム・プロモーター (Thymidine kinase minimum promoter) (TKプロモーター) 領域のクローニングは、pRL-TK vector [プロメガ (Promega) 社製、米国] を鋳型とし、ルッコウ・ビー (Luckow, B) らが報告 [ヌクレイック・アシズ・リサーチ (Nucleic Acids Res.) 1987  
30 年、15 (13) 巻、5490頁] しているチミジン・キナーゼ (Thymidine kinase)

遺伝子のプロモーター領域の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

TK-U : 5' -CCCAGATCTCCCCAGCGTCTTGTTCATTG-3' (配列番号 : 7)

TK-L : 5' -TCACCATGGTCAAGCTTTTAAGCGGGTC-3' (配列番号 : 8)

を用いたPCR法により行った。

- 5 PCR反応は、AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。まず、10×LA PCR Buffer 2  $\mu$ l、2.5 mM dNTP 溶液 3  $\mu$ l、12.5  $\mu$ Mプライマー溶液各 2.5  $\mu$ l、滅菌蒸留水 10  $\mu$ l を混合して下層混液とした。また、鋳型として pRL-TK vector [プロメガ (Promega) 社製、米国] を 1  $\mu$ l、10×LA PCR Buffer 3  $\mu$ l、2.5 mM dNTP 溶液 1  $\mu$ l、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造製) 0.5  $\mu$ l、滅菌蒸留水 24.5  $\mu$ l を混合して上層混液とした。
- 10

- 上記した下層混液に AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を 1 個添加し、70°C で 5 分間、氷中で 5 分間処理後、上層混液を加え PCR の反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社製、米国) にセットした後、95°C で 2 分間処理した。さらに、95°C で 15 秒間、68°C で 2 分間のサイクルを 35 回繰り返した後、72°C で 8 分間処理した。
- 15

- 得られた PCR 産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、TK プロモーターを含む 140 b の DNA 断片をゲルから回収した後、pT7 Blue-T vector (宝酒造製) に挿入した。このプラスミドから制限酵素 BglII と NcoI で切断することにより得た TK プロモーターを含む断片をプラスミド pGL3-Basic vector [プロメガ (Promega) 社製、米国] の BglII-NcoI 断片と連結してプラスミド pGL3-TK を作製した。
- 20

- 得られたプラスミド pGL3-TK の NheI-XhoI 断片 4.9 kb とプラスミド pBSS-PPRE4 の NheI-XhoI 断片 200 b を連結することにより、プラスミド pGL3-4ERPP-TK を作製した。
- 25

このプラスミド pGL3-4ERPP-TK を BamHI (宝酒造製) で切断した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化して DNA 断片を得た。

- 一方、pGFP-C1 (東洋紡製) を Bsu36I (NEB) で切断した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化し、1.6 kb の DN
- 30



A断片を得た。

両DNA断片を連結することにより、レポータープラスミド pGL3-4ERPP-TK neo を構築した。

参考例5a (ヒトPPAR $\delta$ 、RXR $\alpha$ 発現用プラスミドおよびレポータープラスミドのCHO-K1細胞への導入と発現細胞の取得)

10% ウシ胎児血清(ライフテックオリエンタル)を含むハムF12培地(日水製薬製)を用いてティッシュカルチャーフラスコ750ml(コーニング社製、米国)で生育させたCHO-K1細胞を0.5g/Lトリプシン-0.2g/L EDTA(ライフテックオリエンタル)処理によりで剥がした後、細胞をPBS(ライフテックオリエンタル)で洗淨して遠心分離(1000rpm, 5分)し、PBSで懸濁した。次に、ジーンバルサー[バイオラッド社(Bio-Rad Laboratories)製、米国]を用いて、下記の条件に従って、DNAを細胞に導入した。即ち、0.4cmギャップのキュベットに $8 \times 10^6$ 細胞と10 $\mu$ gの参考例3aで製造した発現用プラスミドpVgRXR2-hPPAR $\delta$ と10 $\mu$ gの参考例4aで製造したレポータープラスミドpGL3-4ERPP-TK neo

15 を加え、電圧0.25kV、キャパシタンス960mF下でエレクトロポレーションした。その後、細胞を10% ウシ胎児血清含有ハムF12培地に移し、24時間培養し、再び細胞を剥がして遠心分離し、次に、ジェネティシン(ライフテックオリエンタル)を500 $\mu$ g/mlとゼオシン[インビトロジェン(Invitrogen)社製、米国]を250 $\mu$ g/mlになるように加えた10% ウシ胎児血清を含むハムF12培地で懸濁し、

20  $10^4$ 細胞/mlとなるように希釈して96ウェルプレート(ベクトンディキンソン)に播種して、37°Cの炭酸ガスインキュベーター中で培養することによりジェネティシン、ゼオシン耐性形質転換株を得た。

次に、得られた形質転換株を24ウェルプレート(コーニング社製、米国)で培養した後、10mM Iloprost添加により、ルシフェラーゼが発現誘導される株、

25 PPAR $\delta$ :RXR $\alpha$ :4ERPP/CHO-K1を選択した。

参考例6a (ヒトPPAR $\gamma$ 遺伝子のクローニング)

ヒトPPAR $\gamma$ 遺伝子のクローニングは、心臓cDNA(東洋紡製、商品名: QUICK-Clone cDNA)を鋳型とし、グリーン(Greene)らが報告[ジーン・エクスプレッション(Gene Expr.)、1995年、4(4-5)巻、281-29

30 9頁]しているPPAR $\gamma$ 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセツ

ト

PAG-U : 5'-GTG GGT ACC GAA ATG ACC ATG GTT GAC ACA GAG-3' (配列番号 : 9)

PAG-L : 5'-GGG GTC GAC CAG GAC TCT CTG CTA GTA CAA GTC-3' (配列番号 : 10)

- 5   を用いたPCR法により行った。

PCR反応は、AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。まず、10×LA PCR Buffer 2  $\mu$ l、2.5 mM dNTP溶液 3  $\mu$ l、12.5  $\mu$ Mプライマー溶液各 2.5  $\mu$ l、滅菌蒸留水 10  $\mu$ l を混合して下層混液とした。また、鋳型としてヒト心臓 cDNA (1 ng/ml) を 1  $\mu$ l、10×LA PCR Buffer 3  $\mu$ l、2.5 mM dNTP溶液 1  $\mu$ l、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造製) 0.5  $\mu$ l、滅菌蒸留水 24.5  $\mu$ l を混合して上層混液とした。

上記した下層混液に AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を 1 個添加し、70°C で 5 分間、氷中で 5 分間処理後、上層混液を加え PCR の反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社製、米国) にセットした後、95°C で 2 分間処理した。さらに、95°C で 15 秒間、68°C で 2 分間のサイクルを 35 回繰り返した後、72°C で 8 分間処理した。

得られた PCR 産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、PPAR $\gamma$  遺伝子を含む 1.4 kb の DNA 断片をゲルから回収した後、pT7 Blue-T vector (宝酒造製) に挿入し、プラスミド pTBT-hPPAR $\gamma$  を得た。

参考例 7a (ヒト PPAR $\gamma$ 、RXR $\alpha$  発現用プラスミドの作製)

プラスミド pVgRXR [インビトロジェン (Invitrogen) 社製、米国] の 7.8 kb FspI-NotI 断片と参考例 2a で得られたプラスミド pTBT-hRXR $\alpha$  の RXR $\alpha$  遺伝子を含む 0.9 kb FspI-NotI 断片を連結し、プラスミド pVgRXR 2 を作製した。次に、pVgRXR 2 を BstXI で切断した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化した。ついで、KpnI で切断することにより、6.5 kb の DNA 断片を得た。

一方、参考例 6a で得られたプラスミド pTBT-hPPAR $\gamma$  を SalI で切断した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化した。ついで、KpnI で切断することにより、1.4 kb のヒト PPAR $\gamma$  遺伝子を含む

DNA断片を得た。

両DNA断片を連結することにより、プラスミド pVgRXR2-hPPAR $\gamma$  R $\gamma$ を構築した。

参考例8a (ヒトPPAR $\gamma$ 、RXR $\alpha$ 発現用プラスミドおよびレポータープラスミドのCHO-K1細胞への導入と発現細胞の取得)

- 10 10%ウシ胎児血清 [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] を含むハムF12培地 (日水製薬製) を用いてティッシュカルチャーフラスコ750 ml [コーニング コースター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国] で生育させたCHO-K1細胞を0.5 g/L トリプシン-0.2 g/L EDTA (エチレンジアミン四酢酸) [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] 処理により剥がした後、細胞をPBS (Phosphate-buffered saline) [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] で洗浄して遠心分離 (1000 rpm, 5分) し、PBSで懸濁した。次に、ジーンバルサー [バイオラッド社 (Bio-Rad Laboratories) 製、  
15 米国] を用いて、下記の条件に従って、DNAを細胞に導入した。

- すなわち、0.4 cmギャップのキュベットに、 $8 \times 10^6$ 細胞と参考例7aで得られたプラスミド pVgRXR2-hPPAR $\gamma$  10  $\mu$ gと参考例4aで得られたレポータープラスミド pGL3-4ERPP-TK neo 10  $\mu$ gを加え、電圧0.25 kV、キャパシタンス960  $\mu$ F下でエレクトロポレーション  
20 した。その後、細胞を10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地に移し、24時間培養し、再び細胞を剥がして遠心分離し、次に、ジェネティシン [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] を500  $\mu$ g/mlとゼオシン [インビトロジェン (Invitrogen) 社製、米国] を250  $\mu$ g/mlになるように加えた10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で懸濁し、 $10^4$ 細胞  
25 /mlとなるように希釈して96ウェルプレート [コーニング コースター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国] に播種して、37°Cの炭酸ガスインキュベーター中で培養することによりジェネティシン、ゼオシン耐性形質転換体を得た。

- 次に、得られた形質転換株を24ウェルプレート [コーニング コースター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国] で培養した後、10  $\mu$ M 塩酸ビ  
30

オグリタゾンの添加により、ルシフェラーゼが発現誘導される株、PPAR $\gamma$  : RXR $\alpha$  : 4ERPP/CHO-K1細胞を選択した。

参考例9a (ヒトPPAR $\delta$ 、RXR $\alpha$ 発現用プラスミドおよびレポータープラスミドのCOS-1細胞への導入)

- 5 COS-1細胞をティッシュカルチャーフラスコ 150cm<sup>2</sup> (コーニング社製、米国) に5x10<sup>6</sup>cells播種し、37°C、5% CO<sub>2</sub>条件下24時間培養した。トランスフェクションはリポフェクトアミン (ライフテックオリエンタル) を用いて行った。トランスフェクション混合液は、125mlのリポフェクトアミン、100mlのPLUS Reagent、2.5mgのpMCMVneo-hPPAR $\delta$ 、2.5mgのpMCMVneo-hRXR $\alpha$ 、5mgのレポータープラスミドpGL3-PPRE $\times$ 4-tk-luc-neo、5mgのpRL-CMV[プロメガ(Promega)社製、米国]を5mlのopti-MEM (ライフテックオリエンタル) に混合して作製した。opti-MEMで洗浄したCOS-1細胞に上記トランスフェクション混合液と20mlのopti-MEMを添加し、37°C、5% CO<sub>2</sub>条件下、3時間培養した。次いで、0.1%脂肪酸不含ウシ血清アルブミン(BSA) (和光純薬) を含むDMEM培地 (日研生物医学研究所) を25ml添加し、37°C、5% CO<sub>2</sub>条件下24時間培養した。
- 10
- 15

#### 参考例1

- 5-オキソ-5-フェニルペンタン酸メチル (16.1g) のジエチルエーテル (100ml) 溶液に、臭素 (4.01ml) を室温で30分かけて加えた後、30分間かき混ぜた。反応混合物に亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。ジエチルエーテル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮し、4-ブロモ-5-オキソ-5-フェニルペンタン酸メチル (22.1g, 収率100%) を淡黄色油状物として得た。
- 20
- NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2.30-2.67(4H, m), 3.70(3H, s), 5.38(1H, dd, J=5.6, 8.2 Hz), 7.44-7.54(2H, m), 7.56-7.66(1H, m), 8.00-8.06(2H, m)。

#### 25 参考例2

- 4-ブロモ-5-オキソ-5-フェニルペンタン酸メチル (5.00g)、ギ酸ナトリウム (5.96g) およびメタノール (100ml) の混合物を24時間還流した。減圧下、反応溶媒を除去した後、残留物を酢酸エチルに溶解した。得られた酢酸エチル溶液を水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、
- 30

酢酸エチルーヘキサン（１：３，容積比）溶出部から４－ヒドロキシ－５－オキソ－５－フェニルペンタン酸メチル（２．９７ｇ，収率７６％）を無色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ ：１．５６－１．７５(１H，m)，２．２２－２．５５(２H，m)，２．６３－２．８１(１H，m)，

５ ３．６８－３．７２(４H，m)，５．１１－５．２１(１H，m)，７．４８－７．６９(３H，m)，８．０１－８．０８(２H，m)。

#### 参考例３

４－ブromo－５－オキソ－５－フェニルペンタン酸メチル（１．００ｇ）、ジホルミルイミドナトリウム塩（４００mg）およびアセトニトリル（５ml）の混合物を８０℃で１０時間かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（２：３，容積比）溶出部から４－ジホルミルイミド－５－オキソ－５－フェニルペンタン酸メチル（４８５mg，収率５０％）を無色油状物として得た。

１５ NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ ：２．１０－２．４０(１H，m)，２．４４(２H，t，J＝６．８Hz)，２．５５－２．７３(１H，m)，３．７１(３H，s)，５．７０－５．８５(１H，m)，７．３９－７．４９(２H，m)，７．５１－７．６２(１H，m)，７．７５－７．８２(２H，m)，８．８６(２H，br s)。

#### 参考例４

４－ジホルミルイミド－５－オキソ－５－フェニルペンタン酸メチル（４１５mg）および１０％塩酸のメタノール（５ml）溶液の混合物を、室温で１５時間かき混ぜた。反応混合物を、減圧下、濃縮した後、得られた無色結晶をジエチルエーテル－メタノールから再結晶し、４－アミノ－５－オキソ－５－フェニルペンタン酸メチル塩酸塩（３２３mg，収率８４％）を得た。融点１６５～１６７℃。

#### 参考例５

〔４－（５－メチルー２－フェニルー４－オキサゾリルメトキシ）フェニル〕酢酸（１．００ｇ）、４－ヒドロキシ－５－オキソ－５－フェニルペンタン酸メチル（６８７mg）、１－エチルー３－（ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（水溶性カルボジイミド；以下、WSCという）（７１１mg）、  
３０ ４－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン（７５．５mg）およびN，N－ジ

メチルホルムアミド (10 ml) の混合物を室温で 18 時間かき混ぜた後、反応混合物を 1 規定塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から 4- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) フェニル] アセトキシ-5-オキソ-5-フェニルペンタン酸メチル (1.44 g, 収率 88%) を無色油状物として得た。

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.85-2.15(1H, m), 2.20-2.52(6H, m), 3.68(5H, s like), 4.98(2H, s), 5.92-5.99(1H, m), 6.97(2H, d, J=8.8 Hz), 7.22(2H, d, J=8.8 Hz), 7.38-7.50(5H, m), 7.53-7.63(1H, m), 7.95-8.04(4H, m)。

#### 参考例 6

4-アミノ-5-オキソ-5-フェニルペンタン酸メチル塩酸塩 (1.60 g)、トリエチルアミン (0.868 ml) および N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) の混合物を、室温で 5 分間かき混ぜた後、反応混合物に [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) フェニル] 酢酸 (2.50 g)、WSC (1.42 g) および 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物 (以下、HOBt という) (1.14 g) を加え、そのままの温度で、18 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1, 容積比) 溶出部から 4- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) フェニル] アセトアミド-5-オキソ-5-フェニルペンタン酸メチル (2.67 g, 収率 82%) を淡黄色油状物として得た。

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-1.80(1H, m), 2.21-2.42(3H, m), 2.45(3H, s), 3.58(2H, s), 3.67(3H, s), 5.00(2H, s), 5.62-5.73(1H, m), 6.47(1H, br d, J= 7.8 Hz), 7.02(2H, d, J=8.8 Hz), 7.22(2H, d, J=8.8 Hz), 7.39-7.66(6H, m), 7.99-8.07(4H, m)。

#### 参考例 7

3-エトキシ-5- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ

シ) 安息香酸エチル (5.40 g) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液に、水素化リチウムアルミニウム (5.40 mg) を 0℃ で徐々に加え、1 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム 10 水和物 (4.60 g) を加え、さらに 30 分間かき混ぜた。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮して得られた結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して 3-エトキシ-5-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジルアルコール (4.44 g, 92%) の無色針状晶を得た。融点 103-104℃。

#### 参考例 8

3-エトキシ-5-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジルアルコール (4.38 g) のトルエン (80 ml) 溶液に、塩化チオニル (1.69 g) を室温で滴下した。90 分間かき混ぜた後、反応混合物に酢酸エチル (100 ml) を加え、重曹水、次いで水で洗浄した。有機層は、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、4-(3-クロロメチル-5-エトキシフェノキシメチル)-5-メチル-2-フェニルオキサゾール (4.25 g, 92%) の無色プリズム晶を得た。融点 86-87℃。

#### 参考例 9

4-クロロメチル-2-(2-フリル)-5-メチルオキサゾール (10.0 g)、4-ヒドロキシフェニル酢酸メチル (8.41 g)、炭酸カリウム (14.0 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) の混合物を 70℃ で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3, 容積比) 溶出部から [4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ] フェニル] 酢酸メチル (9.23 g, 収率 56%) を無色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.41(3H, s), 3.57(2H, s), 3.69(3H, s), 4.97(2H, s), 6.50-6.54(1H, m), 6.93-6.99(3H, m), 7.20(2H, d, J=8.8 Hz), 7.52-7.55(1H, m)。

## 参考例 10

[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]酢酸メチル(9.15g)、水酸化リチウム水和物(3.52g)、テトラヒドロフラン(60ml)、水(40ml)およびメタノール(20ml)の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸(85ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮し、[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]酢酸(7.88g, 収率90%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点139~140℃。

## 10 参考例 11

4-アミノ-5-オキソ-5-フェニルペンタン酸メチル塩酸塩(822mg)、トリエチルアミン(0.447ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物を室温で5分間かき混ぜた後、反応混合物に[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]酢酸(1.00g)、WSC(734mg)およびHOBt(586mg)を加え、そのままの温度で、18時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(3:2, 容積比)溶出部から4-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]アセトアミド-5-オキソ-5-フェニルペンタン酸メチル(1.21g, 収率73%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点108~110℃。

## 参考例 12

25 [4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]酢酸(1.00g)、4-ヒドロキシ-5-オキソ-5-フェニルペンタン酸メチル(709mg)、WSC(734mg)、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(77.9mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物を室温で6時間かき混ぜた後、反応混合物を1規定塩酸  
30 に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(M



- g SO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 3, 容積比) 溶出部から 4 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] フェニル] アセトキシ - 5 - オキソ - 5 - フェニルペンタン酸メチル (1.56 g, 収率%) を淡黄色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.90-2.52(7H, m), 3.68(5H, s like), 4.97(2H, s), 5.92-5.99(1H, m), 6.50-6.54(1H, m), 6.92-6.99(3H, m), 7.21(2H, d, J=8.8 Hz), 7.40-7.62(4H, m), 7.95-8.00(2H, m)。

#### 参考例 13

- 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (25.50 g)、臭化ベンジル (17.8 ml)、炭酸カリウム (31.10 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (250 ml) の混合物を 50°C で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。
- 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (31.90 g, 収率 82%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 66 ~ 67°C。

#### 参考例 14

- 3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (18.00 g) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に、0°C で水素化リチウムアルミニウム (2.62 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム 10 水和物 (22.20 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から (3 - ベンジルオキシ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メタノール (23.90 g, 収率 91%) を無色油状物として得た。
- NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.74(1H, t, J=5.4 Hz), 3.72(3H, s), 4.47(2H, d, J=5.4 Hz), 5.24(2H, s), 7.17(1H, s), 7.28-7.47(5H, m)。

- 参考例 15

(3-ベンジルオキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノール (18.40 g)、活性二酸化マンガン (40.00 g) およびテトラヒドロフラン (200 ml) の混合物を室温で9時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, 容積比) 溶出部から3-ベンジルオキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (14.80 g, 収率81%) を無色油状物として得た。  
NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 3.78(3H, s), 5.32(2H, s), 7.29-7.50(5H, m), 7.69(1H, s), 9.76(1H, s)。

10 参考例 16

t-ブトキシカリウム (2.24 g) およびジメトキシエタン (10 ml) の混合物に、p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (2.05 g) のジメトキシエタン (10 ml) 溶液を-78°Cで加え、5時間かき混ぜた後、3-ベンジルオキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (2.16 g) のジメトキシエタン (10 ml) 溶液を加えた。そのままの温度で1時間かき混ぜた後、室温まで昇温しながら1時間かき混ぜた。得られる混合液に、メタノール (380 ml) を加え、1時間還流した。冷却後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から3-ベンジルオキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルアセトニトリル (1.86 g, 収率82%) を無色油状物として得た。  
NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 3.43(2H, s), 3.74(3H, s), 5.22(2H, s), 7.21(1H, s), 7.29-7.47(5H, m)。

25 参考例 17

3-ベンジルオキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルアセトニトリル (12.0 g)、4規定水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml)、テトラヒドロフラン (100 ml) およびエタノール (100 ml) の混合物を21時間還流した。冷却後、希塩酸により中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物、ヨウ

化メチル (4.95 ml)、炭酸カリウム (14.7 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに

- 5 付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から 3-ベンジルオキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル酢酸メチル (12.2 g, 収率 88%) を黄色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.41(2H, s), 3.68(3H, s), 3.73(3H, s), 5.22(2H, s), 7.19(1H, s), 7.30-7.46(5H, m)。

10 参考例 18

3-ベンジルオキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル酢酸メチル (12.2 g)、5%パラジウム-炭素 (25.0 g)、テトラヒドロフラン (100 ml) およびエタノール (100 ml) の混合物を水素雰囲気下、5 時間かき混ぜた。ろ過により、パラジウム-炭素を除去した後、ろ液を濃縮し、

15 3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル酢酸メチル (6.33 g, 収率 79%) を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点 118~119°C。

参考例 19

- 2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ピリジン-5-カルボアルデヒド (13.0 g) のテトラヒドロフラン (150 ml) -メタノール (10 ml) 溶液に、0°C で水素化ホウ素ナトリウム (835 mg) を徐々に加えた。30 分間かき混ぜた後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、
- 25 2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ピリジン-5-メタノールの結晶を得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶し、無色プリズム晶 (12.4 g, 収率 95%) を得た。融点 121~122°C。

参考例 20

- 2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ピリジン-5-メタノール (12.2 g) とトルエン (200 ml) の混合物に、塩化チオニル (5.39 g) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に氷水を
- 30

加え、飽和重曹水で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（１：３，容積比）溶出部から、５  
クロロメチル-２-（５-メチル-２-フェニル-４-オキサゾリルメトキシ）  
5 ピリジン（１１．７ｇ，収率９０％）を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色プリズム晶を得た。融点８６～８７℃。

#### 参考例２１

５-メチル-２-フェニル-４-オキサゾリルメタノール（９．４６ｇ）の  
N，N-ジメチルホルムアミド（５０ｍｌ）溶液に、０℃で水素化ナトリウム  
10 （６０％，油性，２．４０ｇ）を加え１５分間かき混ぜた後、２-クロロ-４-  
ピリジンカルボン酸メチル（８．５８ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（５０  
ｍｌ）を加えた。室温で１時間かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エ  
チルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（ $MgSO_4$ ）後、  
濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル  
15 -ヘキサン（１：３，容積比）溶出部から２-（５-メチル-２-フェニル-  
４-オキサゾリルメトキシ）-４-ピリジンカルボン酸メチル（２１９０ｍｇ，  
収率１４％）を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。  
融点１０６～１０７℃。

#### 参考例２２

20 ２-（５-メチル-２-フェニル-４-オキサゾリルメトキシ）-４-ピリ  
ジンカルボン酸メチル（１．９５ｇ）のテトラヒドロフラン（２０ｍｌ）溶液  
に、０℃で水素化リチウムアルミニウム（２２８ｍｇ）を加えた後、室温で３  
０分間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・１０水和物（１．９３ｇ）  
を加え、室温で３０分間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を  
25 濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、２-（５-メチル-２-フェニル-４-  
オキサゾリルメトキシ）-４-ピリジルメタノール（１．３７ｇ，収率７７％）  
を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点１００～１０１℃。

#### 参考例２３

20 ２-（５-メチル-２-フェニル-４-オキサゾリルメトキシ）-４-ピリ  
ジルメタノール（１．１９ｇ）および塩化チオニル（４ｍｌ）の混合物を室温

で1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から4-クロロメチル-2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ピリジン (680 mg, 収率54%) を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点104~105°C。

#### 参考例24

3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボン酸メチル (5.01 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (70 ml) 溶液に、0°Cで水素化ナトリウム (60%, 油性, 1.40 g) を加え15分かき混ぜた後、4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾール (7.26 g) を加えた。60°Cで2分かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-5-イソオキサゾールカルボン酸メチル (7.96 g, 収率72%) を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点123~124°C。

#### 20 参考例25

3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-5-イソオキサゾールカルボン酸メチル (7.86 g) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 60 ml) を0°Cでゆっくりと加えた後、室温で30分かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮し、3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-5-イソオキサゾリルメタノール (5.93 g, 収率86%) を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点99~100°C。

#### 30 参考例26

3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-5-イソオキサゾリルメタノール(2.86g)のトルエン(50ml)溶液に、塩化チオニル(0.80ml)を室温でゆっくりと加えた後、還流下、30分間かき混ぜた。冷却後、反応混合物を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

- 5 酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮し、5-クロロメチル-3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)イソオキサゾール(2.70g, 収率89%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点105~106℃。

#### 参考例27

- 10 3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボン酸メチル(5.01g)、塩酸2-クロロメチルキノリン(8.99g)、炭酸カリウム(14.50g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)の混合物を60℃で2時間かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン溶出部から3-(2-キノリルメトキシ)-5-イソオキサゾールカルボン酸メチル(7.78g, 収率78%)を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点133~134℃。
- 15

#### 参考例28

- 20 3-(2-キノリルメトキシ)-5-イソオキサゾールカルボン酸メチル(7.39g)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 60ml)を0℃でゆっくりと加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮し、3-(2-キノリルメトキシ)-5-イソオキサゾリルメタノール(4.95g, 収率74%)を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点111~112℃。
- 25

#### 参考例29

- 3-(2-キノリルメトキシ)-5-イソオキサゾリルメタノール(1.54g)および塩化チオニル(5ml)の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反
- 30

応混合物を減圧下で濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮し、2-(5-クロロメチル-3-イソオキサゾリルオキシメチル) キノリン (1.6 g, 収率 98%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 126~127°C。

#### 参考例 30

2-フェニル-4-チアゾリルメタノール (6.69 g) および 6-クロロ-3-ビリジンカルボン酸メチル (6.01 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に、0°C で水素化ナトリウム (60%, 油性, 1.40 g) を加え 30 分間かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、0°C で水素化リチウムアルミニウム (1.33 g) を加えた後、室温で 10 分間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (11.3 g) を加え、室温で 30 分間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン溶出部から 2-(2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ)-5-ビリジルメタノール (5.81 g, 収率 56%) を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点 134~135°C。

#### 参考例 31

2-(2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ)-5-ビリジルメタノール (2.98 g) および塩化チオニル (15 ml) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下、濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から 5-クロロメチル-2-(2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ)ビリジン (2.40 g, 収率 76%) を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点 117~118°C。

#### 参考例 32

6-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ) ニコチンアル

デヒド (4.20 g)、テトラヒドロフラン (50 ml) およびエタノール (50 ml) の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム (0.51 g) を室温に加え、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、6-  
5 (5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ)-3-ピリジルメ  
タノールの無色結晶を得た (4.10 g, 収率97%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点70~71℃。

## 参考例33

6- (5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ)-3-ピリジ  
10 ルメタノール (1.56 g) および塩化チオニル (10 ml) の混合物を室温で1時間かき混ぜた。減圧下で濃縮した後、残留物に氷水を加え、飽和重曹水で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から、5-クロロメチル-2-  
15 (5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ) ピリジン (1.53 g, 収率92%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点78~79℃。

## 参考例34

6-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]ニコチン  
20 アルデヒド (3.10 g)、テトラヒドロフラン (50 ml) およびエタノール (50 ml) の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム (0.41 g) を室温で加え、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して6-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-ピ  
25 リジルメタノールの無色結晶を得た (2.86 g, 収率92%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点120~121℃。

## 参考例35

6-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-ピ  
リジルメタノール (1.87 g) および塩化チオニル (15 ml) の混合物を  
30 室温で1時間かき混ぜた。減圧下で濃縮した後、残留物に氷水を加え、飽和重



曹水で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（１：３，容積比）溶出部から、５-クロロメチル-２-[２-(２-フリル)-５-メチル-４-オキサゾリルメトキシ]ピリジン（１．４１ｇ，収率７１％）を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点９５～９６℃。

#### 参考例３６

３-ヒドロキシ-１H-ピラゾール-４-カルボン酸エチル（１１．５３ｇ）、臭化ベンジル（１８ｍｌ）、炭酸カリウム（２１．１２ｇ）およびN，N-ジメチルホルムアミド（３００ｍｌ）の混合物を８０℃で５時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（１：４，容積比）溶出部から１-ベンジル-３-ベンジルオキシ-１H-ピラゾール-４-カルボン酸エチル（１３．５２ｇ，収率９５％）を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点７１～７２℃。

#### 参考例３７

１-ベンジル-３-ベンジルオキシ-１H-ピラゾール-４-カルボン酸エチル（５８．９０ｇ）のテトラヒドロフラン（５００ｍｌ）溶液に、０℃で水素化リチウムアルミニウム（６．６４ｇ）を加えた後、室温で３０分間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から（１-ベンジル-３-ベンジルオキシ-１H-ピラゾール-４-イル）メタノール（４５．３０ｇ，収率８８％）を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点７９～８０℃。

#### 参考例３８

（１-ベンジル-３-ベンジルオキシ-１H-ピラゾール-４-イル）メタノール（１４．７０ｇ）、活性二酸化マンガ（３０．００ｇ）およびテトラヒドロフラン（２００ｍｌ）の混合物を室温で２時間かき混ぜた。二酸化マン

ガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた結晶をろ取し、1-ベンジル-3-ベンジルオキシ-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (13.10 g, 収率90%)を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点85~86℃。

5 参考例39

- t-ブトキシカリウム (11.2 g) およびジメトキシエタン (50 ml) の混合物に、p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (10.3 g) のジメトキシエタン (50 ml) 溶液を-78℃で加え、5分間かき混ぜた後、1-ベンジル-3-ベンジルオキシ-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (14.6 g) のジメトキシエタン (50 ml) 溶液を加えた。そのままの温度で1時間かき混ぜた後、室温まで昇温しながら1時間かき混ぜた。得られる混合液に、メタノール (150 ml) を加え、1時間還流した。冷却後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から1-ベンジル-3-ベンジルオキシ-1H-ピラゾール-4-イルアセトニトリル (13.1 g, 収率86%) を無色油状物として得た。
- NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.42(2H, s), 5.11(2H, s), 5.24(2H, s), 7.18-7.24(3H, m), 7.27-7.47(8H, m)。

20 参考例40

- 1-ベンジル-3-ベンジルオキシ-1H-ピラゾール-4-イルアセトニトリル (13.0 g)、4規定水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml)、テトラヒドロフラン (100 ml) およびエタノール (100 ml) の混合物を3日間還流した。冷却後、希塩酸により中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物、ヨウ化エチル (5.2 ml)、炭酸カリウム (11.9 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (100 ml) の混合物を室温で3時間かき混ぜた。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から1-ベンジル-3

ーベンジルオキシー1H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル (14.9 g, 収率99%) を無色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.22(3H, t, J=7.2 Hz), 3.39(2H, s), 4.12(2H, q, J=7.2 Hz), 5.12(2H, s), 5.24(2H, s), 7.17-7.26(3H, m), 7.28-7.49(8H, m)。

#### 5 参考例41

1-ベンジル-3-ベンジルオキシ-1H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル (14.9 g)、5%パラジウム-炭素 (15.0 g)、テトラヒドロフラン (150 ml) およびエタノール (150 ml) の混合物を水素雰囲気下、2時間かき混ぜた。ろ過により、パラジウム-炭素を除去した後、ろ液を濃縮し、1-ベンジル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル (9.76 g, 収率88%) を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点156~157°C。

#### 参考例42

3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (7.76 g)、臭化ベンジル (3.97 ml)、炭酸カリウム (6.91 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (75 ml) の混合物を50°Cで終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (8.29 g, 収率77%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点113~114°C。

#### 参考例43

3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (8.06 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、0°Cで水素化リチウムアルミニウム (0.95 g) を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム10水和物 (8.06 g) を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から (3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノール (5.

91 g, 収率84%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点93~94℃。

#### 参考例44

1-ベンジル-3-ベンジルオキシ-1H-ピラゾール-4-カルボアルデ  
5 ヒド(12.90 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル(9.60 ml)および  
N,N-ジメチルホルムアミド(200 ml)の混合物に、0℃で水素化ナト  
リウム(60%、油性、1.94 g)を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応  
混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、  
飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。得られた結晶をろ取し、  
10 (E)-3-(1-ベンジル-3-ベンジルオキシ-1H-ピラゾール-4-  
イル)プロベン酸エチル(14.50 g, 収率91%)を得た。酢酸エチル-  
ヘキサンから再結晶した。融点88~89℃。

#### 参考例45

(E)-3-(1-ベンジル-3-ベンジルオキシ-1H-ピラゾール-4-  
15 -イル)プロベン酸エチル(14.30 g)、5%パラジウム-炭素(28.  
00 g)、エタノール(150 ml)およびテトラヒドロフラン(150 ml)  
の混合物を、水素雰囲気下、室温で3時間かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ  
過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた結晶をろ取し、3-(1-ベ  
ンジル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル)プロピオン酸エチル  
20 (9.01 g, 収率83%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。  
融点75~76℃。

#### 参考例46

(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メタ  
ノール(5.61 g)、活性二酸化マンガン(15.00 g)およびテトラヒ  
25 ドロフラン(75 ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた。二酸化マンガン  
をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマト  
グラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:1, 容積比)溶出部から3-  
ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド  
(5.03 g, 収率90%)を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘ  
30 キサンから再結晶した。融点153~154℃。

## 参考例 4 7

t-ブトキシカリウム (3.82 g) およびジメトキシエタン (20 ml) の混合物に、p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド (3.51 g) のジメトキシエタン (20 ml) 溶液を-78°Cで加え、5分間かき混ぜた後、3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (4.73 g) のジメトキシエタン (80 ml) 溶液を加えた。そのままの温度で1時間かき混ぜた後、室温まで昇温しながら1時間かき混ぜた。得られる混合液に、メタノール (100 ml) を加え、1時間還流した。冷却後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イルアセトニトリル (3.31 g, 収率67%) を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点102~103°C。

## 15 参考例 4 8

3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イルアセトニトリル (3.01 g)、6規定水酸化ナトリウム水溶液 (25 ml)、テトラヒドロフラン (25 ml) およびエタノール (25 ml) の混合物を3日間還流した。冷却後、希塩酸により中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮し、3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル酢酸 (2.63 g, 収率82%) を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点105~106°C。

## 参考例 4 9

3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル酢酸 (2.47 g)、ヨウ化メチル (0.75 ml)、炭酸カリウム (2.21 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (25 ml) の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から3

ーベンジルオキシー１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル酢酸メチル  
(2.55 g, 収率99%)を無色結晶として得た。酢酸エチル－ヘキサンから再結晶した。融点74～75℃。

#### 参考例50

- 5 3-ベンジルオキシー１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル酢酸メチル(2.35 g)、5%パラジウム－炭素(4.00 g)、テトラヒドロフラン(25 ml)およびメタノール(25 ml)の混合物を水素雰囲気下、1時間かき混ぜた。ろ過により、パラジウム－炭素を除去した後、ろ液を濃縮し、  
3-ヒドロキシー１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル酢酸メチル(1.58 g, 収率93%)を無色結晶として得た。酢酸エチル－ヘキサンから再結晶した。融点144～145℃。

#### 参考例51

- (5-メチル－２－フェニル－４-チアゾリル)メタノール(5.00 g)、  
6-クロロ－３-シアノピリジン(3.38 g)およびN,N-ジメチルホルム  
15 アミド(100 ml)の混合物に水素化ナトリウム(60%、油性、1.07 g)を氷冷下で加えた。反応混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル－ヘキサン(1:2, 容積比)溶出部から、  
20 (5-メチル－５-フェニル－４-チアゾリルメトキシ)ニコチノニトリルの無色結晶を得た(5.55 g, 収率74%)。酢酸エチル－ヘキサンから再結晶した。融点124～125℃。

#### 参考例52

- 6-(5-メチル－５-フェニル－４-チアゾリルメトキシ)ニコチノニ  
25 トリル(5.45 g)および無水トルエン(150 ml)の混合物に水素化ジイソブチルアルミニウムのヘキサン溶液(0.95 M, 41.0 ml)を-78℃で滴下した。反応混合物をかき混ぜながら1.5時間かけて室温とした。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液(100 ml)を滴下し、さらに室温で30分間かき混ぜた。この混合物に酢酸エチルを加え室温で30分かき混ぜた後に、  
30 不溶物をろ去した。ろ液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥

し、濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（１：４，容積比）溶出部から、６-（５-メチル-２-フェニル-４-チアゾリルメトキシ）ニコチンアルデヒドの無色結晶を得た（４．３０ｇ，収率７８％）。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点  
5 20～121℃。

#### 参考例 5 3

[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリル]メタノール（５．１８ｇ）、６-クロロ-3-シアノピリジン（４．００ｇ）とN，N-ジメチルホルムアミド（１００ml）の混合物に水素化ナトリウム（６０％、油性、１．２  
10 7g）を氷冷下で加えた。反応混合物を室温で１時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（１：２，容積比）溶出部  
15 から、６-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]ニコチノニトリルの無色結晶を得た（６．９７ｇ，収率８６％）。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点105～106℃。

#### 参考例 5 4

６-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]ニコチノニトリル（６．７７ｇ）および無水トルエン（１５０ml）の混合物に水素化ジイソブチルアルミニウムのヘキサン溶液（０．９５M，５５．８ml）を  
20 78℃で滴下した。反応混合物をかき混ぜながら１時間かけて室温とした。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液（１００ml）を滴下し、さらに室温で３０分間かき混ぜた。この混合物に酢酸エチルを加え、室温で３０分かき混ぜた後に、不溶物をろ去した。ろ液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム  
25 で乾燥し、濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（１：２，容積比）溶出部から、６-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]ニコチンアルデヒドの無色結晶を得た（３．２５ｇ，収率４７％）。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点139～140℃。

#### 30 参考例 5 5

- 4-ヒドロキシ-5-オキソ-5-フェニルペンタン酸メチル (4.50 g)、  
ピリジン (1.80 ml) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物に、  
クロロ炭酸フェニル (2.80 ml) を 0°C でゆっくりと加えた後、室温で 2  
時間かき混ぜた。反応混合物に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、  
5 水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得  
られた残留物を酢酸 (30 ml) に溶解し、酢酸アンモニウム (7.79 g)  
を加えた後、3 時間還流した。反応混合物を濃縮した後、得られた残留物を酢  
酸エチルに溶解し、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグ  
ネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグ  
10 ラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から、3-(2-  
オキソ-4-フェニルオキサゾリン-5-イル) プロピオン酸メチルの無色  
結晶を得た (3.57 g, 収率 71%)。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し  
た。融点 104~105°C。

## 参考例 5 6

- 15 3-(2-オキソ-4-フェニルオキサゾリン-5-イル) プロピオン酸メ  
チル (3.00 g)、ピリジン (0.98 ml) およびオキシ塩化リン (7.  
62 g) の混合物を 105°C で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を氷水にゆっく  
りと注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和重曹水、飽和食塩水で順次  
洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残留物をシリカ  
20 ゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:7, 容積  
比) 溶出部から、3-(2-クロロ-4-フェニル-5-オキサゾリル) プロ  
ピオン酸メチル (2.40 g, 収率 75%) を無色油状物として得た。  
NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.74(2H, t, J=7.6 Hz), 3.23(2H, t, J=7.6 Hz), 3.69(3H, s),  
7.30-7.65(5H, m)。

## 25 参考例 5 7

- 3-(2-クロロ-4-フェニル-5-オキサゾリル) プロピオン酸メチル  
(500 mg)、4-ヒドロキシチオフェノール (475 mg)、炭酸カリウ  
ム (520 mg) および N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物  
を室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。  
30 有機層を、希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、



濃縮し、3-[2-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-4-フェニル-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチルの無色結晶を得た(637mg, 収率95%)。トルエン-ヘキサンから再結晶した。融点157~158°C。

#### 参考例58

- 5 4-ブロモ-5-オキソ-5-フェニルペンタン酸メチル(15.0g)、チオ尿素(3.81g)およびメタノール(200ml)の混合物を2時間還流した。減圧下で反応溶媒を除去した後、残留物を酢酸エチルに溶解した。得られた溶液は、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、3-(2-アミノ-4-フェニル-5-チアゾリル)プロピオン酸メチル(11.9g, 収率90%)の淡黄色結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点130~131°C。
- 10

#### 参考例59

- 3-(2-アミノ-4-フェニル-5-チアゾリル)プロピオン酸メチル(2.00g)、塩化銅(II)(1.54g)およびテトラヒドロフラン(10ml)の混合物に、亜硝酸t-ブチル(1.51ml)をゆっくりと加えた後、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9, 容積比)溶出部から、3-(2-クロロ-4-フェニル-5-チアゾリル)プロピオン酸メチル(740mg, 収率34%)を無色油状物として得た。
- 15
- 20

NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2.65(2H, t, J=7.4 Hz), 3.23(2H, t, J=7.4 Hz), 3.69(3H, s), 7.30-7.58(5H, m)。

#### 参考例60

- 25 3-(2-クロロ-4-フェニル-5-チアゾリル)プロピオン酸メチル(380mg)、4-ヒドロキシチオフェノール(341mg)、炭酸カリウム(373mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(7ml)の混合物を室温で5時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、3-[2-(4-ヒドロキシフェニルチオ)-4-フェニル-5-チアゾリル]
- 30

プロピオン酸メチル (464 mg, 収率 93%) を無色結晶として得た。トルエン-ヘキサンから再結晶した。融点 153~155℃。

#### 参考例 6 1

- 4-ブロモ-5-オキソ-5-フェニルペンタン酸メチル (5.00 g)、  
5 N-プロピルチオ尿素 (2.01 g) およびメタノール (50 ml) の混合物  
を 2 時間還流した。減圧下、反応溶媒を除去した後、残留物を酢酸エチルに溶  
解した。得られた溶液は、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグ  
ネシウムで乾燥、濃縮し、3-[4-フェニル-2-[N-(1-プロピル)  
アミノ]-5-チアゾリル]プロピオン酸メチル (3.64 g, 収率 70%)  
10 の無色結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 67~68℃。  
参考例 6 2

- (2-アミノ-4-チアゾリル)酢酸エチル (5.00 g)、塩化銅 (II)  
(5.41 g) およびテトラヒドロフラン (80 ml) の混合物に、亜硝酸 t  
-ブチル (5.32 ml) を 0℃ でゆっくりと加えた後、そのままの温度で 3  
15 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、  
飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留  
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:  
8, 容積比) 溶出部から、(2-クロロ-4-チアゾリル)酢酸エチル (88  
0 mg, 収率 16%) を無色油状物として得た。  
20 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.28(3H, t, J=7.1 Hz), 3.77(2H, s), 4.20(2H, q, J=7.1 Hz),  
7.13(1H, s)。

#### 参考例 6 3

- 3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデ  
ヒド (3.00 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (2.67 g) および N,  
25 N-ジメチルホルムアミド (50 ml) の混合物に、0℃ で水素化ナトリウム  
(60%、油性、0.52 g) を加え、室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合  
物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽  
和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取り、(E)  
-3-(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)  
30 プロペン酸エチル (3.18 g, 収率 85%) を得た。酢酸エチル-ヘキサン

から再結晶した。融点105～106℃。

参考例64

- (E)-3-(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)プロピオン酸エチル(2.70g)、5%パラジウム-炭素(3.00g)およびテトラヒドロフラン(100ml)の混合物を、水素雰囲気下、室温で3時間かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた結晶をろ取し、3-(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)プロピオン酸エチル(1.78g, 収率89%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点123～124℃。

10 参考例65

- 4-メトキシメトキシメチル-2-フェニルオキサゾール-5-カルボアルデヒド(3.00g)、塩化4-ベンジルオキシベンジルトリフェニルホスホニウム(6.58g)、炭酸カリウム(1.84g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物、5%パラジウム-炭素(5.00g)およびテトラヒドロフラン(200ml)の混合物を、水素雰囲気下、室温で3時間かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた結晶をろ取し、5-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシメトキシメチル-2-フェニルオキサゾール(3.24g, 収率79%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点102～103℃。

25 参考例66

- 5-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-4-メトキシメトキシメチル-2-フェニルオキサゾール(3.12g)、4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾール(2.28g)、炭酸カリウム(1.27g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)の混合物を90℃で15時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、希

塩酸、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（１：３，容積比）溶出部から、５-[２-[４-(５-メチル-２-フェニル-４-オキサゾリル)メトキシフェニル]エチル]-４-メトキシメ  
5 トキシメチル-２-フェニルオキサゾール（４．７０ｇ，収率８５％）を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点１２４～１２５℃。

#### 参考例 6 7

５-[２-[４-(５-メチル-２-フェニル-４-オキサゾリル)メトキシフェニル]エチル]-４-メトキシメトキシメチル-２-フェニルオキサゾ  
10 ール（３．８０ｇ）、１０％硫酸（１０ｍｌ）およびテトラヒドロフラン（１００ｍｌ）の混合物を２時間還流した後、濃縮した。残留物に酢酸エチルを注ぎ、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（１：２，容積比）溶出部から、[５-[２-[４-(５-メチル-２-フェ  
15 ニル-４-オキサゾリル)メトキシフェニル]エチル]-２-フェニル-４-オキサゾリル]メタノール（２．０３ｇ，収率５９％）を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点１４２～１４３℃。

#### 参考例 6 8

[５-[２-[４-(５-メチル-２-フェニル-４-オキサゾリル)メトキシフェニル]エチル]-２-フェニル-４-オキサゾリル]メタノール（１．  
20 ００ｇ）および塩化チオニル（２ｍｌ）の混合物を０℃で１時間かき混ぜた後、濃縮した。残留物に酢酸エチルを注ぎ、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物、シアン化ナトリウム（２１０ｍｇ）およびジメチルスルホキシド（２０ｍｌ）の混合物を室温  
25 で１５時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（１：２，容積比）溶出部から、[５-[２-[４-(５-メ  
30 チル-２-フェニル-４-オキサゾリル)メトキシフェニル]エチル]-２-フェニル-４-オキサゾリル]アセトニトリル（５６０ｇ，収率５６％）を無

色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 97~98℃。

#### 参考例 69

- [5-[2-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシフェニル]エチル]-2-フェニル-4-オキサゾリル]メタノール (0.78 g) および塩化チオニル (2 ml) の混合物を 0℃で 30 分間かき混ぜた後、濃縮した。残留物に酢酸エチルを注ぎ、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、マロン酸ジエチル (1.36 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、0.33 g) およびテトラヒドロフラン (30 ml) の混合物を 0℃で加え、室温で 15 時間かき混ぜた後、1 時間還流した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:6, 容積比) 溶出部から、2-エトキシカルボニル-3-[5-[2-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)メトキシフェニル]エチル]-2-フェニル-4-オキサゾリル]プロピオン酸エチル (550 g, 収率 53%) を無色油状物として得た。

- NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 1.23(6H, t, J=7.0 Hz), 2.43(3H, s), 2.86-2.99(6H, m), 3.82(1H, t, J=7.6 Hz), 4.18(2H, q, J=7.0 Hz), 4.97(2H, s), 6.92-6.97(2H, m), 7.11-7.15(2H, m), 7.40-7.45(6H, m), 7.93-8.05(4H, m)。

#### 参考例 70

- 4-ブロモ-5-オキソ-5-フェニルペンタン酸メチル (2.00 g)、N-メチルチオ尿素 (640 mg)、酢酸ナトリウム (640 mg) およびエタノール (15 ml) の混合物を 30 分間加熱還流した。反応混合物を水に注ぎ、析出する 3-[2-[N-(1-メチル)アミノ]-4-フェニル-5-チアゾリル]プロピオン酸メチル (1.50 g, 収率 77%) の無色結晶をろ取した。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶した。融点 90~91℃。

#### 参考例 71

- コハク酸モノエチルエステル (22.0 g) とトリエチルアミン (16.8 g) のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、クロロギ酸エチル (18.

- 0 g) を  $-20^{\circ}\text{C}$  で滴下した。30 分間かき混ぜた後、粉碎したチオセミカルバジド (13.7 g) を加え、室温で7時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、2 規定塩酸で酸性化し、クロロホルムで抽出した。水層を分離し、塩化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、
- 5 乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留した結晶をジクロロメタン-エタノールから再結晶して4-[2-(アミノカルボチオイル) ヒドラジノ]-4-オキソブタン酸エチルの無色プリズム晶 (8.23 g, 25%) を得た。融点  $143-144^{\circ}\text{C}$ 。

## 参考例 7 2

- 10 4-[2-(アミノカルボチオイル) ヒドラジノ]-4-オキソブタン酸エチルの無色プリズム晶 (8.00 g)、28% ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (1.40 g) およびエタノール (30 ml) の混合物を8時間加熱還流した。反応混合物を氷水に注ぎ、2 規定塩酸で酸性化して析出した3-(5-メルカプト-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) プロピオン酸エチルの結晶 (4.27 g, 58%) を得た。エタノール-水から再結晶して無色プリズム晶を得た。融点  $178-179^{\circ}\text{C}$ 。
- 15

## 参考例 7 3

- 3,5-ジヒドロキシ安息香酸エチル (15.0 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (180 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (油性, 60%, 3.30 g) を  $0^{\circ}\text{C}$  で徐々に加え、30 分間かき混ぜた。ヨードエタン (12.9 g) を加えた後、さらに2時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、2 規定塩酸で酸性化後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を、水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から、3-エトキシ-5-ヒドロキシ安息香酸エチル (6.75 g, 収率 39%) の結晶を得た。ジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶して無色針状晶を得た。融点  $62-63^{\circ}\text{C}$ 。
- 20
- 25

## 参考例 7 4

- 3-エトキシ-5-ヒドロキシ安息香酸エチル (3.00 g)、4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾール (3.26 g)、炭酸カリウム (2.17 g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (60 ml) の混合物
- 30

を 80℃で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、2 規定塩酸で酸性化後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を、水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から、3-エトキシ-5-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) 安息香酸エチル (5.40 g、99%) を油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.38(3H, t, J=7 Hz), 1.41(3H, t, J=7 Hz), 2.46(3H, s), 4.05(2H, q, J=7 Hz), 4.36(2H, q, J=7 Hz), 5.01(2H, s), 6.77(1H, t, J=2 Hz), 7.22(1H, dd, J=2, 1 Hz), 7.30(1H, dd, J=2, 1 Hz), 7.4-7.5(3H, m), 7.95-8.05(2H, m)。

#### 参考例 7 5

3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル (5.60 g)、4-(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシメチル)-2-(2-フリル)-5-メチルオキサゾール (9.45 g)、炭酸カリウム (3.55 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (200 ml) の混合物を 90℃で 15 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-メトキシベンジルオキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル (12.40 g, 収率 94%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 146~147℃。

#### 参考例 7 6

3-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-メトキシベンジルオキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル (12.10 g) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム (890 mg) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム 10 水和物 (7.57 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-メトキシベンジルオキシ]-1-フ

エニル-1H-ピラゾール-5-イル]メタノール(11.19g, 収率98%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点106~107℃。

参考例77

- 5 [3-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-メトキシベンジルオキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]メタノール(9.50g)、活性二酸化マンガン(30.00g)およびテトラヒドロフラン(300ml)の混合物を室温で15時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, 容積比)
- 10 溶出部から3-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-メトキシベンジルオキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボアルデヒド(7.27g, 収率77%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点103~104℃。

参考例78

- 15 t-ブトキシカリウム(1.46g)およびジメトキシエタン(50ml)の混合物に、p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド(1.33g)のジメトキシエタン(50ml)溶液を-78℃で加え、5分間かき混ぜた後、3-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-メトキシベンジルオキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボ
- 20 アルデヒド(3.00g)のジメトキシエタン(50ml)溶液を加えた。得られる混合液をそのままの温度で1時間かき混ぜた後、室温まで昇温しながら1時間かき混ぜた。得られる混合液に、メタノール(50ml)を加え、2時間還流した。冷却後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮し
- 25 た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, 容積比)溶出部から3-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-メトキシベンジルオキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]アセトニトリル(450mg, 収率15%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点
- 30 141~142℃。



## 参考例 7 9

- 3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (29.55 g)、臭化ベンジル (35 ml)、炭酸カリウム (40.99 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (300 ml) の混合物を 90°C で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から、3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸ベンジル (51.33 g, 収率 92%) を無色油状物として得た。
- 10  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 5.20 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.18-7.47 (15H, m)。

## 参考例 8 0

- 3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸ベンジル (50.88 g)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (200 ml)、テトラヒドロフラン (200 ml) およびエタノール (200 ml) の混合物を室温で 5 時間還流した後、1規定塩酸 (200 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (36.91 g, 収率 95%) を得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶した。融点 163~164°C。
- 15 20

## 参考例 8 1

- 3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (33.00 g)、ヨウ化メタン (8.5 ml)、炭酸カリウム (18.88 g) および N,N-ジメチルホルムアミド (300 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から 3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル (33.48 g, 収率 97%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 53~54°C。
- 25 30

## 参考例 8 2

3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メ  
チル (14.53 g) およびテトラヒドロフラン (300 ml) の混合物に、  
水素化アルミニウムリチウム (1.79 g) を 0℃ でゆっくりと加えた後、室  
5 温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (15.2  
0 g) を 0℃ でゆっくりと加えた後、室温で 30 分間かき混ぜた。不溶物をろ  
過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ  
ラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から、(3-  
ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル) メタノール  
10 (11.65 g, 収率 88%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサン  
から再結晶した。融点 87~88℃。

## 参考例 8 3

(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル) メタ  
ノール (11.20 g)、活性二酸化マンガン (30.00 g) およびテトラ  
15 ヒドロフラン (300 ml) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。不溶物をろ  
過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ  
ラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から、3-  
ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボアルデヒド  
(10.10 g, 収率 91%) を淡黄色油状物として得た。  
20 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.31 (2H, s), 6.51 (1H, s), 7.32-7.52 (10H, m), 9.78 (1H,  
s)。

## 参考例 8 4

3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-カルボアルデ  
ヒド (6.24 g)、ジエチルホスホ酢酸エチル (5.55 g) および N,  
25 N-ジメチルホルムアミド (50 ml) の混合物に、0℃ で水素化ナトリウム  
(60%、油性、960 mg) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を  
水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食  
塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から、  
30 (E)-3-(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イ

ル)プロベン酸エチル (7.33 g, 収率 94%) を淡黄色油状物として得た。

#### 参考例 85

- (E)-3-(3-ベンジルオキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)プロベン酸エチル (7.33 g)、5%パラジウム-炭素 (7.11 g) およびテトラヒドロフラン (50 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で、終夜かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から、3-(3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)プロピオン酸エチル (4.85 g, 収率 89%) を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点 150~151°C。

#### 実施例 1

- 4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル]アセトキシ-5-オキソ-5-フェニルペンタン酸メチル (1.34 g)、酢酸アンモニウム (685 mg) および酢酸 (5 ml) の混合物を 3 時間還流した。冷却後、反応混合物に酢酸エチルを加えた。得られた酢酸エチル溶液は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:5, 容積比) 溶出部から 3-[2-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-4-フェニル-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル (1.07 g, 収率 83%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.43(3H, s), 2.64-2.73(2H, m), 3.14-3.22(2H, m), 3.64(3H, s), 4.06(2H, s), 4.98(2H, s), 6.98(2H, d, J=8.8 Hz), 7.22-7.47(8H, m), 7.59-7.66(2H, m), 7.98-8.04(2H, m)。

#### 実施例 2

- 3-[2-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-4-フェニル-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル (1.00 g)、水酸化リチウム水和物 (171 mg)、テトラヒドロフラン (6 ml)、水 (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸 (5.8 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮し、3-[2-[4

— (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] — 4-フェニル-5-オキサゾリル] プロピオン酸 (918 mg, 収率94%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点142~143°C。

### 5 実施例3

4- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) フェニル] アセトアミド-5-オキソ-5-フェニルペンタン酸メチル (600 mg)、酢酸アンモニウム (307 mg) および酢酸 (5 ml) の混合物を4時間還流した。冷却後、反応混合物に酢酸エチルを加えた。得られた酢酸エチル溶液は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:1, 容積比) 溶出部から3- [2- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] — 4-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル] プロピオン酸メチル (358 mg, 収率62%) を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点128~129°C。

### 実施例4

3- [2- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] — 4-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル] プロピオン酸メチル (250 mg)、水酸化リチウム水和物 (62.0 mg)、テトラヒドロフラン (6 ml)、水 (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸 (1.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮し、3- [2- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] — 4-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル] プロピオン酸 (132 mg, 収率54%) を無色結晶として得た。アセトンから再結晶した。融点193~196°C。

### 実施例5

4- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) フェニル] アセトアミド-5-オキソ-5-フェニルペンタン酸メチル (750 mg)、オキシ塩化リン (437 mg) およびトルエン (7 ml) の混合物を1.

5時間還流した。冷却後、反応混合物に冷飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3, 容積比) 溶出部から 3-[2-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル]-5-フェニル-4-オキサゾリル] プロピオン酸メチル (192 mg, 収率 27%) を無色油状物として得た。NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.41(3H, s), 2.73-2.82(2H, m), 3.02-3.11(2H, m), 3.65(3H, s), 4.06(2H, s), 4.97(2H, s), 6.98(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.22-7.47(8H, m), 7.52-7.59(2H, m), 7.98-8.04(2H, m)。

#### 10 実施例 6

3-[2-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル]-5-フェニル-4-オキサゾリル] プロピオン酸メチル (192 mg)、水酸化リチウム水和物 (47.6 mg)、テトラヒドロフラン (6 ml)、水 (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 1.5 時間かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸 (1.2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮し、3-[2-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル]-5-フェニル-4-オキサゾリル] プロピオン酸 (158 mg, 収率 85%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 136~137°C。

#### 実施例 7

4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) フェニル] アセトアミド-5-オキソ-5-フェニルペンタン酸メチル (60.0 mg)、ローソン試薬 (530 mg) およびトルエン (5 ml) の混合物を 1 時間還流した。冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から 3-[2-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル]-5-フェニル-4-チアゾリル] プロピオン酸メチル (562 mg, 収率 94%) を淡茶色油状物として得た。

25 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.43(3H, s), 2.74-2.83(2H, m), 3.04-3.12(2H, m), 3.64(3H,

s), 4.23(2H, s), 4.99(2H, s), 7.00(2H, d, J=8.8 Hz), 7.25-7.47(10H, m), 7.98-8.04(2H, m)。

#### 実施例 8

3- [2- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] -5-フェニル-4-チアゾリル] プロピオン酸メチル (487 mg)、水酸化リチウム水和物 (117 mg)、テトラヒドロフラン (6 ml)、水 (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で1.5時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸 (2.8 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮し、3- [2- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] -5-フェニル-4-チアゾリル] プロピオン酸 (434 mg, 収率92%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点119~120°C。

#### 実施例 9

3- [2- (4-ヒドロキシフェニルチオ) -4-フェニル-5-オキサゾリル] プロピオン酸メチル (450 mg)、4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾール (263 mg)、炭酸カリウム (351 mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) の混合物を50°Cで3時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から3- [2- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) フェニルチオ] -4-フェニル-5-オキサゾリル] プロピオン酸メチル (609 mg, 収率91%) を無色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.44(3H, s), 2.65(2H, t, J=7.7 Hz), 3.17(2H, t, J=7.7 Hz), 3.64(3H, s), 5.01(2H, s), 7.05(2H, d, J=8.8 Hz), 7.28-7.48(6H, m), 7.53-7.65(4H, m), 7.98-8.05(2H, m)。

#### 実施例 10

3- [2- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) フェニルチオ] -4-フェニル-5-オキサゾリル] プロピオン酸メチル (2

50 mg)、水酸化リチウム水和物 (61.4 mg)、テトラヒドロフラン (6 ml)、水 (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸 (1.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮し、3- [2- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) フェニルチオ] -4-フェニル-5-オキサゾリル] プロピオン酸 (200 mg, 収率82%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点136~137°C。

#### 実施例11

- 10 3- [2- (4-ヒドロキシフェニルチオ) -4-フェニル-5-チアゾリル] プロピオン酸メチル (350 mg)、4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾール (196 mg)、炭酸カリウム (260 mg) および N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) の混合物を50°Cで2時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から
- 15 3- [2- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) フェニルチオ] -4-フェニル-5-チアゾリル] プロピオン酸メチル (400 mg, 収率78%) を無色油状物として得た。
- 20 NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.47(3H, s), 2.56(2H, t, J=7.8 Hz), 3.15(2H, t, J=7.8 Hz), 3.63(3H, s), 5.04(2H, s), 7.09(2H, d, J=8.8 Hz), 7.33-7.48(6H, m), 7.54-7.67(4H, m), 8.00-8.06(2H, m)。

#### 実施例12

- 3- [2- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) フェニルチオ] -4-フェニル-5-チアゾリル] プロピオン酸メチル (360 mg)、水酸化リチウム水和物 (83.5 mg)、テトラヒドロフラン (6 ml)、水 (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸 (2.1 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮し、3-
- 25 3- [2- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) フ

エニルチオ] - 4 - フェニル - 5 - チアゾリル] プロピオン酸 (338 mg, 収率 96%) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 121 ~ 122 °C。

### 実施例 13

- 5     3 - [2 - (N - メチルアミノ) - 4 - フェニル - 5 - チアゾリル] プロピオン酸メチル (400 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、0 °C で水素化ナトリウム (60%, 油性, 70 mg) を加え、そのままの温度で 10 分間かき混ぜた。4 - (4 - クロロメチルフェノキシメチル) - 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール (500 mg) を加えた後、室温で 10 時間かき混ぜた。反応混合物を氷水に注ぎ、2 規定塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から 3 - [2 - [N - メチル - N - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] アミノ] - 4 - フェニル - 5 - チアゾリル] プロピオン酸メチル (580 mg, 収率 72%) を無色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.44(3H, s), 2.63(2H, t, J=7.5 Hz), 3.00(3H, s), 3.13(2H, t, J=7.5 Hz), 3.67(3H, s), 4.62(2H, s), 4.99(2H, s), 6.99(2H, d, J=8.8 Hz), 7.2-7.65(10H, m), 7.95-8.1(2H, m)。

### 20 実施例 14

- 3 - [2 - [N - メチル - N - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] アミノ] - 4 - フェニル - 5 - チアゾリル] プロピオン酸メチル (570 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、2 規定塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をジエチルエーテル (40 ml) に溶解し、10% 塩酸 - メタノール (0.5 ml) を加え、析出した固体をろ取した。メタノール - ジエチルエーテルから再結晶して、3 - [2 - [N - メチル - N - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] アミノ] - 4 - フェニル - 5 - チ



アゾリル] プロピオン酸塩酸塩 (270 mg, 収率46%) を無色結晶として得た。融点106~108°C。

#### 実施例15

4-(4-クロロメチルフェノキシメチル)-5-メチル-2-フェニルオキサゾール (433 mg) および3-[4-フェニル-2-[N-(1-プロピル)アミノ]-5-チアゾリル]プロピオン酸メチル (400 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、0°Cで水素化ナトリウム (60%, 油性, 55.2 mg) を加え、そのままの温度で1時間かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から3-[2-[N-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-N-(1-プロピル)アミノ]-4-フェニル-5-チアゾリル]プロピオン酸メチル (595 mg, 収率78%) を無色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93(3H, t, J=7.3 Hz), 1.55-1.75(2H, m), 2.43(3H, s), 2.62(2H, t, J=7.7 Hz), 3.13(2H, t, J=7.7 Hz), 3.27-3.36(2H, m), 3.66(3H, s), 4.64(2H, s), 4.98(2H, s), 6.98(2H, d, J=8.8 Hz), 7.22-7.48(8H, m), 7.56-7.62(2H, m), 7.99-8.04(2H, m)。

#### 実施例16

3-[2-[N-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-N-(1-プロピル)アミノ]-4-フェニル-5-チアゾリル]プロピオン酸メチル (537 mg)、水酸化リチウム水和物 (116 mg)、テトラヒドロフラン (6 ml)、水 (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸 (2.8 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた無色油状物、10%塩酸-メタノール (3 ml) およびジエチルエーテル (30 ml) の混合物を室温で10分間かき混ぜた後、濃縮し、3-[2-[N-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-N-(1-プロピル)アミノ]-4-フェニル-5-チアゾリル]プロピオン酸塩酸塩 (576 mg, 収率97%)

を無色アモルファスとして得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.01(3H, t, J=7.3 Hz), 1.65-1.85(2H, m), 2.55-2.63(5H, m), 2.95(2H, t, J=7.2 Hz), 3.60-3.80(2H, m), 5.10(2H, s), 5.40(2H, s), 7.09(2H, d, J=8.4 Hz), 7.26-7.32(2H, m), 7.42-7.73(8H, m), 8.38-8.45(2H, m)。

#### 5 実施例 17

3-(5-メルカプト-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)プロピオン酸エチル(450mg)、4-(4-クロロメチルフェノキシメチル)-5-メチル-2-フェニルオキサゾール(700mg)、炭酸カリウム(370mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(3:2, 容積比)溶出部から3-[5-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルチオ]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]プロピオン酸エチルの結晶(600mg, 収率56%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点114~115°C。

#### 実施例 18

3-[5-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルチオ]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]プロピオン酸エチル(550mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3ml)、テトラヒドロフラン(5ml)およびエタノール(5ml)の混合物を室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、2規定塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮して3-[5-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルチオ]-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]プロピオン酸の結晶を得た。メタノール-酢酸エチルから再結晶して無色プリズム晶(410mg, 収率79%)を得た。融点170~171°C。

#### 実施例 19

[2-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニルチオ]-4-チアゾリル]酢酸エチル(330mg)、水酸化リチウム

水和物 (89.0 mg)、テトラヒドロフラン (3 ml)、水 (2 ml) およ  
びメタノール (2 ml) の混合物を室温で4時間かき混ぜた。反応混合物に1  
規定塩酸 (2.2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽  
和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮し、[2-[4-(5-メチル-  
5 2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) フェニルチオ]-4-チアゾリル]  
酢酸 (215 mg, 収率69%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサ  
ンから再結晶した。融点180~181°C。

#### 実施例 20

3-(1-ベンジル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル) プロ  
10 ビオン酸エチル (900 mg)、4-(4-クロロメチルフェノキシメチル)  
-5-メチル-2-フェニルオキサゾール (1.06 g)、炭酸カリウム (6  
90 mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を60°C  
で5時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エ  
チル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリ  
15 カゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容  
積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物、1規定水酸化ナト  
リウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびエタノール (5  
ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (5 ml) を加え、  
酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )  
20 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-[1-ベンジル-3-[4-  
(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ]  
-1H-ピラゾール-4-イル] プロビオン酸 (1.53 g, 収率89%) を  
得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点125~126°C。

#### 実施例 21

25 (3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) 酢酸メチル  
(255 mg)、4-[2-(4-クロロメチルフェノキシ) エチル]-5-  
メチル-2-フェニルオキサゾール (492 mg)、炭酸カリウム (415 m  
g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を60°Cで8  
時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル  
30 層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から [1-メチル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] ベンジルオキシ] -1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸メチル (397 mg, 収率57%) を無色油状物として得た。

- 5 NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2.38(3H, s), 2.98(2H, t, J=6.8 Hz), 3.37(2H, s), 3.66(3H, s), 3.72(3H, s), 4.25(2H, t, J=6.8 Hz), 5.12(2H, s), 6.89(2H, d, J=8.4 Hz), 7.17(1H, s), 7.30-7.48(5H, m), 7.94-8.01(2H, m)。

## 実施例 2 2

- 10 [1-メチル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] ベンジルオキシ] -1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸メチル (379 mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびエタノール (4 ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた無色結晶
- 15 をろ取し、[1-メチル-3-[4-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] ベンジルオキシ] -1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸 (333 mg, 収率91%) を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点148~149°C。

## 実施例 2 3

- 20 (3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) 酢酸メチル (245 mg)、4-(4-クロロメチルフェノキシメチル)-5-メチル-2-フェニルオキサゾール (452 mg)、炭酸カリウム (398 mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を60°Cで6時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽
- 25 和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1, 容積比) 溶出部から [1-メチル-3-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) メトキシ] ベンジルオキシ] -1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸メチル (382 mg, 収率59%) を無色油状物として得た。
- 30 NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2.44(3H, s), 3.39(2H, s), 3.67(3H, s), 3.74(3H, s), 5.00(2H,

s), 5.15(2H, s), 7.02(2H, d, J=8.8 Hz), 7.19(1H, s), 7.29-7.52(5H, m), 7.98-8.08(2H, m)。

#### 実施例 2 4

[1-メチル-3-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル  
5 メトキシ)ベンジルオキシ]-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸メチル(6  
62 mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3 ml)、テトラヒドロフラン  
(6 ml)およびエタノール(6 ml)の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、  
1規定塩酸(3 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和  
食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、  
10 [1-メチル-3-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメ  
トキシ)ベンジルオキシ]-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸(601 mg,  
収率94%)を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点133~1  
34℃。

#### 実施例 2 5

15 (3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸メチル  
(298 mg)、5-クロロメチル-2-(5-メチル-2-フェニル-4-  
オキサゾリルメトキシ)ピリジン(551 mg)、炭酸カリウム(484 mg)  
およびN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を60℃で4時間  
かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、  
20 飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:1,容積比)溶出  
部から[1-メチル-3-[6-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾ  
リルメトキシ)-3-ピリジルメトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル]酢  
酸メチル(670 mg,収率85%)を無色油状物として得た。  
25 NMR(CDC1<sub>3</sub>)δ: 2.48(3H, s), 3.37(2H, s), 3.67(3H, s), 3.73(3H, s), 5.15(2H,  
s), 5.31(2H, s), 6.82(1H, d, J=8.8 Hz), 7.18(1H, s), 7.39-7.49(3H, m),  
7.67(1H, dd, J=2.6, 8.8 Hz), 7.98-8.05(2H, m), 8.23(1H, d, J=2.6 Hz)。

#### 実施例 2 6

[1-メチル-3-[6-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル  
30 メトキシ)-3-ピリジルメトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸メ

- チル (668 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml)、テトラヒドロフラン (6 ml) およびエタノール (6 ml) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。得られた無色結晶
- 5 をろ取し、[1-メチル-3-[6-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-3-ビリジルメトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸 (585 mg, 収率 90%) を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点 139~140°C。

## 実施例 27

- 10 (3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) 酢酸メチル (298 mg)、4-クロロメチル-2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ピリジン (551 mg)、炭酸カリウム (484 mg) および N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を 60°C で 4 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、
- 15 飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, 容積比) 溶出部から [1-メチル-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-4-ビリジルメトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸メチル (689 mg, 収率 88%) を無色油状物として得た。
- 20 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.48(3H, s), 3.42(2H, s), 3.69(6H, s), 5.20(2H, s), 5.30(2H, s), 6.88(1H, s), 6.92(1H, d,  $J=5.2$  Hz), 7.18(1H, s), 7.39-7.49(3H, m), 7.98-8.05(2H, m), 8.14(1H, d,  $J=5.2$  Hz)。

## 実施例 28

- [1-メチル-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-4-ビリジルメトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸メチル (686 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml)、テトラヒドロフラン (6 ml) およびエタノール (6 ml) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。得られた無色結晶
- 30 をろ取し、[1-メチル-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキ

サゾリルメトキシ) - 4 - ビリジルメトキシ] - 1 H - ビラゾール - 4 - イル] 酢酸 (471 mg, 収率 71%) を得た。アセトン - ヘキサンから再結晶した。融点 126 ~ 127 °C。

#### 実施例 29

- 5 (3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ビラゾール - 4 - イル) 酢酸メチル (298 mg)、5 - クロロメチル - 3 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) イソオキサゾール (533 mg)、炭酸カリウム (484 mg) および N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を 60 °C で 4 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 1, 容積比) 溶出部から [1 - メチル - 3 - [3 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) - 5 - イソオキサゾリルメトキシ] - 1 H - ビラゾール - 4 - イル] 酢酸メチル (701 mg, 収率 91%) を無色油状物として  
10 得た。

15 NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.48(3H, s), 3.37(2H, s), 3.69(3H, s), 3.70(3H, s), 5.19(2H, s), 5.20(2H, s), 6.01(1H, s), 7.17(1H, s), 7.42-7.49(3H, m), 7.98-8.04(2H, m)。

#### 実施例 30

- 20 [1 - メチル - 3 - [3 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) - 5 - イソオキサゾリルメトキシ] - 1 H - ビラゾール - 4 - イル] 酢酸メチル (701 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml)、テトラヒドロフラン (6 ml) およびエタノール (6 ml) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[1 - メチル - 3 - [3 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) - 5 - イソオキサゾリルメトキシ] - 1 H - ビラゾール - 4 - イル] 酢酸 (547 mg, 収率 81%) を得た。アセトン - ヘキサンから再結晶した。融点 149 ~ 150 °C。

- 30 実施例 31

- (3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) 酢酸メチル (298 mg)、2-(5-クロロメチル-3-イソオキサゾリルオキシメチル) キノリン (481 mg)、炭酸カリウム (484 mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を60℃で4時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, 容積比) 溶出部から [1-メチル-3-[3-(2-キノリルメトキシ)-5-イソオキサゾリルメトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸メチル (676 mg, 収率95%) を無色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.38(2H, s), 3.69(3H, s), 3.71(3H, s), 5.21(2H, s), 5.57(2H, s), 6.10(1H, s), 7.18(1H, s), 7.55(1H, ddd, J=1.0, 6.8, 8.2 Hz), 7.61(1H, d, J=8.8 Hz), 7.74(1H, ddd, J=1.6, 6.8, 8.4 Hz), 7.84(1H, dd, J=1.6, 8.2 Hz), 8.08-8.14(1H, m), 8.21(1H, d, J=8.8 Hz)。

### 15 実施例32

- [1-メチル-3-[3-(2-キノリルメトキシ)-5-イソオキサゾリルメトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸メチル (674 mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml)、テトラヒドロフラン (6 ml) およびエタノール (6 ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[1-メチル-3-[3-(2-キノリルメトキシ)-5-イソオキサゾリルメトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸 (532 mg, 収率82%) を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点124~125℃。

### 25 実施例33

- (3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) 酢酸メチル (255 mg)、5-クロロメチル-2-(2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ) ピリジン (475 mg)、炭酸カリウム (415 mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を60℃で5時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水



で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1, 容積比) 溶出部から [1-メチル-3-[6-(2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ)-3-ビリジルメトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸メチル (581 mg, 収率 86%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 85~86°C。

#### 実施例 34

[1-メチル-3-[6-(2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ)-3-ビリジルメトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸メチル (496 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml)、テトラヒドロフラン (6 ml) およびエタノール (6 ml) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、[1-メチル-3-[6-(2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ)-3-ビリジルメトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸 (432 mg, 収率 90%) を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点 156~157°C。

#### 実施例 35

(3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) 酢酸メチル (255 mg)、5-クロロメチル-2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ) ピリジン (496 mg)、炭酸カリウム (415 mg) および N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を 60°C で 5 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1, 容積比) 溶出部から [1-メチル-3-[6-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ)-3-ビリジルメトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸メチル (501 mg, 収率 72%) を無色油状物として得た。

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.57(3H, s), 3.37(2H, s), 3.68(3H, s), 3.73(3H, s), 5.16(2H, s), 5.45(2H, s), 6.83(1H, d, J=8.8 Hz), 7.19(1H, s), 7.37-7.47(3H, m), 7.68(1H, dd, J=2.2, 8.8 Hz), 7.86-7.93(2H, m), 8.24(1H, d, J=2.2 Hz)。

## 実施例 3 6

[1-メチル-3-[6-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ)-3-ピリジルメトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸メチル(497mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(2ml)、テトラヒドロフラン(4ml)およびエタノール(4ml)の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、1規定塩酸(2ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[1-メチル-3-[6-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ)-3-ピリジルメトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸(411mg, 収率85%)を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点140~141℃。

## 実施例 3 7

(3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸メチル(298mg)、5-クロロメチル-2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]ピリジン(533mg)、炭酸カリウム(484mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物を60℃で4時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:1, 容積比)溶出部から[3-[6-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-ピリジルメトキシ]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸メチル(623mg, 収率81%)を無色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2.46(3H, s), 3.37(2H, s), 3.67(3H, s), 3.73(3H, s), 5.14(2H, s), 5.28(2H, s), 6.51(1H, dd, J=1.6, 3.6 Hz), 6.80(1H, d, J=8.6 Hz), 6.98(1H, d, J=3.6 Hz), 7.18(1H, s), 7.52(1H, d, J=1.6 Hz), 7.67(1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 8.22(1H, d, J=2.4 Hz)。

## 実施例 3 8

[3-[6-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-ピリジルメトキシ]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]

酢酸メチル (623 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml)、テトラヒドロフラン (6 ml) およびエタノール (6 ml) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3-[6-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-ビリジルメトキシ]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸 (580 mg, 収率 96%) を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点 155~156°C。

#### 実施例 39

10 (1-ベンジル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル) 酢酸エチル (390 mg)、5-クロロメチル-2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ビリジン (472 mg)、炭酸カリウム (414 mg) および N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を 60°C で 4 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から [1-ベンジル-3-[6-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-3-ビリジルメトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸エチル (649 mg, 収率 80%) を無色油状物として得た。

20 NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22(3H, t, J=7.2 Hz), 2.48(3H, s), 3.35(2H, s), 4.12(2H, q, J=7.2 Hz), 5.12(2H, s), 5.17(2H, s), 5.30(2H, s), 6.79(1H, d, J=8.4 Hz), 7.17-7.47(9H, m), 7.66(1H, dd, J=2.6, 8.4 Hz), 7.98-8.08(2H, m), 8.22(1H, d, J=2.6 Hz)。

#### 実施例 40

25 [1-ベンジル-3-[6-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-3-ビリジルメトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸エチル (648 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml)、テトラヒドロフラン (6 ml) およびエタノール (6 ml) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。得られた無色結

30

晶をろ取し、[1-ベンジル-3-[6-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-3-ビリジルメトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸(539mg, 収率88%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点87~88℃。

#### 5 実施例41

(3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸メチル(340mg)、4-(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシメチル)-5-メチル-2-フェニルオキサゾール(687mg)、炭酸カリウム(553mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物を60℃  
10 で5時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:1, 容積比)溶出部から[3-[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシ]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸メチル(546mg, 収率57%)を無色油状物として得た。  
15

NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 2.42(3H, s), 3.40(2H, s), 3.67(3H, s), 3.74(3H, s), 3.89(3H, s), 5.06(2H, s), 5.15(2H, s), 6.95(1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.01(1H, d, J=2.0 Hz), 7.03(1H, d, J=8.6 Hz), 7.19(1H, s), 7.40-7.50(3H, m), 7.97-8.06(2H, m)。  
20

#### 実施例42

[3-[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシ]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸メチル(544mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3ml)、テトラヒドロフラン(6ml)およびエタノール(6ml)の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、1規定塩酸(3ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3-[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシ]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸(482mg, 収率91%)を得た。アセトン-ヘキサン  
30

から再結晶した。融点 153～154℃。

#### 実施例 4 3

(1-ベンジル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル) 酢酸エチル (521mg)、4-(4-クロロメチルフェノキシメチル)-5-メチル  
5 -2-フェニルオキサゾール (628mg)、炭酸カリウム (553mg) および N,N-ジメチルホルムアミド (10ml) の混合物を 60℃ で 5 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出  
10 部から [1-ベンジル-3-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ]-1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸エチル (731mg, 収率 68%) を無色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.22(3H, t, J=7.0 Hz), 2.44(3H, s), 3.37(2H, s), 4.12(2H, q, J=7.0 Hz), 5.00(2H, s), 5.12(2H, s), 5.17(2H, s), 6.96-7.03(2H, m),  
15 7.17-7.50(11H, m), 7.98-8.06(2H, m)。

#### 実施例 4 4

[1-ベンジル-3-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ]-1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸エチル (731mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3ml)、テトラヒドロフラン  
20 (6ml) およびエタノール (6ml) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、  
[1-ベンジル-3-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ]-1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸 (580mg, 収率 84%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点 91～92℃。  
25

#### 実施例 4 5

(1-ベンジル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル) 酢酸エチル (521mg)、4-(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシメチル)-5-メチル-2-フェニルオキサゾール (687mg)、炭酸カリウム (5  
30

5 3 mg) および N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を 60°C で 5 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から [1-ベンジル-3-[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ]-1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸エチル (632 mg, 収率 56%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 86~87°C。

#### 実施例 4 6

10 [1-ベンジル-3-[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ]-1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸エチル (539 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびエタノール (4 ml) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[1-ベンジル-3-[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ]-1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸 (423 mg, 収率 83%) を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点 99~100°C。

#### 20 実施例 4 7

3-(1-ベンジル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル) プロピオン酸エチル (411 mg)、5-クロロメチル-2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ピリジン (472 mg)、炭酸カリウム (414 mg) および N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を 60°C で 4 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から 3-[1-ベンジル-3-[6-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-3-ピリジルメトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (748 mg, 収率 91%) を無色

油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 1.19(3H, t, J=7.2 Hz), 2.45-2.53(5H, m), 2.60-2.68(2H, m),  
4.07(2H, q, J=7.2 Hz), 5.08(2H, s), 5.16(2H, s), 5.31(2H, s), 6.81(1H, d,  
J=8.4 Hz), 7.00(1H, s), 7.14-7.22(2H, m), 7.28-7.46(6H, m), 7.68(1H, dd,  
5 J=2.2, 8.4 Hz), 7.98-8.07(2H, m), 8.24(1H, d, J=2.2 Hz)。

#### 実施例 48

3-[1-ベンジル-3-[6-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサ  
ゾリルメトキシ)-3-ビリジルメトキシ]-1H-ピラゾール-4-イル]  
プロピオン酸エチル(746 mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3 ml)、  
10 テトラヒドロフラン(6 ml)およびエタノール(6 ml)の混合物を室温で  
終夜かき混ぜた後、1規定塩酸(3 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢  
酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。得られた  
無色結晶をろ取し、3-[1-ベンジル-3-[6-(5-メチル-2-フェ  
ニル-4-オキサゾリルメトキシ)-3-ビリジルメトキシ]-1H-ピラゾ  
15 ール-4-イル]プロピオン酸(639 mg, 収率90%)を得た。アセトン  
-ヘキサンから再結晶した。融点130~131°C。

#### 実施例 49

(3-ヒドロキシー-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸メチ  
ル(464 mg)、4-(4-クロロメチルフェノキシメチル)-5-メチル  
20 -2-フェニルオキサゾール(628 mg)、炭酸カリウム(553 mg)お  
よびN,N-ジメチルホルムアミド(10 ml)の混合物を60°Cで4時間か  
き混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、  
飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から[3-[4-(5-メチ  
25 ル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシ]-1-フェ  
ニル-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸メチル(767 mg, 収率75%)  
を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点113~  
114°C。

#### 実施例 50

30 [3-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベ

ンジルオキシ] - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸メチル (62 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml)、テトラヒドロフラン (6 ml) およびエタノール (6 ml) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、  
5 [3 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ] - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 (583 mg, 収率 91%) を得た。アセトン - ヘキサンから再結晶した。融点 151 ~ 152°C。

#### 10 実施例 5 1

(3 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸メチル (406 mg)、4 - (4 - クロロメチル - 2 - メトキシフェノキシメチル) - 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール (551 mg)、炭酸カリウム (484 mg) および N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を 60°C  
15 で 4 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3 - [3 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ] - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸メチル (595 mg, 収率 55%) を得た。酢酸エチル -  
20 ヘキサンから再結晶した。融点 107 ~ 108°C。

#### 実施例 5 2

[3 - [3 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ] - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸メチル (496 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テ  
25 ラヒドロフラン (4 ml) およびエタノール (4 ml) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3 - [3 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ] - 1 - フェニル - 1 H - ピラ  
30 ール - 4 - イル] 酢酸 (438 mg, 収率 90%) を得た。エタノール - 水か



ら再結晶した。融点147～148℃。

#### 実施例53

(3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) 酢酸メチル (406 mg)、5-クロロメチル-2-(5-メチル-2-フェニル-4-  
5 -オキサゾリルメトキシ) ピリジン (551 mg)、炭酸カリウム (484 mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を60℃で4時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3-[6-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-3-ピリジルメトキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸メチル (690 mg, 収率77%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点96～97℃。

#### 実施例54

[3-[6-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-3-ピリジルメトキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸  
15 メチル (587 mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml)、テトラヒドロフラン (6 ml) およびエタノール (6 ml) の混合物を室温で1時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3-[6-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-3-ピリジルメトキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸 (502 mg, 収率88%) を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点164～165℃。

#### 実施例55

25 3-(3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) プロピオン酸エチル (0.40 g)、4-(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシメチル)-2-(2-フリル)-5-メチルオキサゾール (0.57 g)、炭酸カリウム (276 mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を60℃で4時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで  
30 抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮し

た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（１：２，容積比）溶出部から３-[３-[４-[２-(２-フリル)-５-メチル-４-オキサゾリルメトキシ]-３-メトキシベンジルオキシ]-１-フェニル-１H-ピラゾール-４-イル]プロピオン酸エチル（４２０mg，収率４４％）を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点９７～９８℃。

#### 実施例５６

３-[３-[４-[２-(２-フリル)-５-メチル-４-オキサゾリルメトキシ]-３-メトキシベンジルオキシ]-１-フェニル-１H-ピラゾール-４-イル]プロピオン酸エチル（３４０mg）、１規定水酸化ナトリウム水溶液（３ml）、テトラヒドロフラン（６ml）およびエタノール（６ml）の混合物を室温で２時間かき混ぜた後、１規定塩酸（３ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（ $\text{MgSO}_4$ ）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、３-[３-[４-[２-(２-フリル)-５-メチル-４-オキサゾリルメトキシ]-３-メトキシベンジルオキシ]-１-フェニル-１H-ピラゾール-４-イル]プロピオン酸（３００mg，収率９４％）を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点１６１～１６２℃。

#### 実施例５７

（２-メルカプト-４-メチルチアゾール-５-イル）酢酸メチル（３８５mg）、４-(４-クロロメチルフェノキシメチル)-５-メチル-２-フェニルオキサゾール（６００mg）、炭酸カリウム（４００mg）およびN，N-ジメチルホルムアミド（２０ml）の混合物を室温で２時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥（ $\text{MgSO}_4$ ）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（１：３，容積比）溶出部から[４-メチル-２-[４-(５-メチル-２-フェニル-４-オキサゾリルメトキシ)ベンジルチオ]チアゾール-５-イル]酢酸メチル（７５０mg，収率８２％）を油状物として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ : 2.33(3H, s), 2.43(3H, s), 3.69(2H, s), 3.73(3H, s), 4.33(2H,

s), 4.98(2H, s), 6.96(2H, d, J=8.7 Hz), 7.30(2H, d, J=8.7 Hz), 7.4-7.5(3H, m), 7.95-8.05(2H, m)。

#### 実施例 5 8

[4-メチル-2-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル  
5 メトキシ)ベンジルチオ]チアゾール-5-イル]酢酸メチル(740 mg)、  
1 規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml)お  
よびメタノール(5 ml)の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を  
水に注ぎ、2 規定塩酸で中和して析出する[4-メチル-2-[4-(5-メ  
チル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルチオ]チアゾール  
10 -5-イル]酢酸の結晶(705 mg, 98%)をろ取した。テトラヒドロフ  
ラン-酢酸エチルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点192-19  
3℃。

#### 実施例 5 9

(2-メルカプト-4-メチルチアゾール-5-イル)酢酸メチル(385  
15 mg)、4-(3-クロロメチルフェノキシメチル)-5-メチル-2-フェ  
ニルオキサゾール(600 mg)、炭酸カリウム(400 mg)およびN,N  
-ジメチルホルムアミド(20 ml)の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反  
応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(M  
gSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、  
20 酢酸エチル-ヘキサン(1:3, 容積比)溶出部から[4-メチル-2-[3  
-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルチオ]  
チアゾール-5-イル]酢酸メチル(665 mg, 収率72%)を油状物とし  
て得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2.33(3H, s), 2.44(3H, s), 3.68(2H, s), 3.72(3H, s), 4.35(2H,  
25 s), 4.97(2H, s), 6.9-7.1(3H, m), 7.22(1H, d, J=8.1 Hz), 7.4-7.5(3H, m),  
8.0-8.05(2H, m)。

#### 実施例 6 0

[4-メチル-2-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル  
メトキシ)ベンジルチオ]チアゾール-5-イル]酢酸メチル(660 mg)、  
30 1 規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml)お

- よびメタノール（5 ml）の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、2規定塩酸で中和後、5%メタノール-酢酸エチルで抽出した。有機層は、水洗、乾燥（ $MgSO_4$ ）後、濃縮して析出する[4-メチル-2-[3-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベンジルチオ]チアゾール-5-イル]酢酸の結晶（620 mg，97%）を酢酸エチル-イソプロピルエーテルを用いてろ取した。メタノール-酢酸エチルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点154-155℃。

## 実施例61

- 4-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）安息香酸（2.00 g）、N，N-ジメチルホルムアミド（0.1 ml）およびテトラヒドロフラン（5 ml）の混合物に、塩化オキサリル（0.21 ml）をゆっくりと加えた後、室温で30分間かき混ぜた。減圧下、反応溶媒を除去した。得られた残留物をN，N-ジメチルアセトアミド（10 ml）に溶解し、3-（2-アミノ-4-フェニル-5-チアゾリル）プロピオン酸メチル（425 mg）を加えた後、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：1，容積比）溶出部から、3-[2-[4-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベンズアミド]-4-フェニル-5-チアゾリル]プロピオン酸メチル（609 mg，収率68%）を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点165~166℃。

## 実施例62

- 3-[2-[4-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベンズアミド]-4-フェニル-5-チアゾリル]プロピオン酸メチル（440 mg）、水酸化リチウム水和物（100 mg）、テトラヒドロフラン（6 ml）、水（4 ml）およびメタノール（4 ml）の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸（2.4 ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（ $MgSO_4$ ）後、濃縮し、3-[2-[4-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベン

ズアミド] - 4 - フェニル - 5 - チアゾリル] プロピオン酸 (370 mg, 収率 86%) を無色結晶として得た。酢酸エチルから再結晶した。融点 244 ~ 245°C。

### 実施例 63

- 5     3 - [2 - アミノ - 4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) - 5 - チアゾリル] プロピオン酸エチル (270 mg)、[4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] フェニル] 酢酸 (250 mg)、WSC (170 mg)、HOBt (135 mg) および N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を 3 日間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、2 規定塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をエタノール (9 ml) - テトラヒドロフラン (1 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を 0°C で加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、2 規定塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アセトン - ヘキサン (3 : 2, 容積比) 溶出部から 3 - [2 - [[4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] フェニル] アセチルアミノ] - 4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 - ナフチル) - 5 - チアゾリル] プロピオン酸 (270 mg, 57%) をアモルファスオイルとして得た。
- 10     NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.7-1.9(4H, m), 2.40(3H, s), 2.6-2.8(6H, m), 3.16(2H, t, J=7.5 Hz), 3.66(2H, s), 4.96(2H, s), 6.51(1H, dd, J=3.5, 1.5 Hz), 6.9-7.2(6H, m), 7.21(2H, d, J=8.5 Hz), 7.5-7.55(1H, m)。

### 実施例 64

- 25     [5 - [2 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) メトキシフェニル] エチル] - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル] アセトニトリル (450 mg)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (1 ml) およびエタノール (5 ml) の混合物を 5 時間還流した後、1 規定塩酸 (10 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、
- 30     [5 - [2 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) メトキ

シフェニル] エチル] - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル] 酢酸 (440 mg, 収率 94%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 180 ~ 181°C。

#### 実施例 65

- 5     2 - エトキシカルボニル - 3 - [5 - [2 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) メトキシフェニル] エチル] - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル] プロピオン酸エチル (530 mg)、4 規定水酸化カリウム水溶液 (3 ml) およびエタノール (5 ml) の混合物を 1 時間還流した後、1 規定塩酸 (15 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた残留物をピリジン (5 ml) に溶解し、110°C で 2 時間かき混ぜた後、濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [5 - [2 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) メトキシフェニル] エチル] - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル] プロピオン酸 (400 mg, 収率 91%) を得た。
- 10     酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 110 ~ 111°C。

#### 実施例 66

- 4 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] フェニル] アセトアミド - 5 - オキソ - 5 - フェニルペンタン酸メチル (900 mg)、オキシ塩化リン (900 mg) およびトルエン (7 ml) の混合物を 0.5 時間還流した。冷却後、反応混合物に冷飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から 3 - [2 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 5 - フェニル - 4 - オキサゾリル] プロピオン酸メチル (557 mg, 収率 64%) を淡黄色油状物として得た。
- 20     25

- NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.41(3H, s), 2.73-2.82(2H, m), 3.02-3.11(2H, m), 3.65(3H, s), 4.06(2H, s), 4.97(2H, s), 6.50-6.54(1H, m), 6.93-7.00(3H, m), 7.23-7.46(5H, m), 7.52-7.60(3H, m)。
- 30

## 実施例 6 7

3-[2-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメ  
トキシ]ベンジル]-5-フェニル-4-オキサゾリル]プロピオン酸メチル  
(489 mg)、水酸化リチウム水和物(127 mg)、テトラヒドロフラン  
5 (6 ml)、水(4 ml)およびメタノール(4 ml)の混合物を室温で2時  
間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸(3.1 ml)を加え、酢酸エチルで  
抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮し、  
3-[2-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメ  
トキシ]ベンジル]-5-フェニル-4-オキサゾリル]プロピオン酸(448  
10 mg, 収率94%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶  
した。融点154~155°C。

## 実施例 6 8

4-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]  
フェニル]アセトキシ-5-オキソ-5-フェニルペンタン酸メチル(1.4  
15 9 g)、酢酸アンモニウム(777 mg)および酢酸(5 ml)の混合物を3  
時間還流した。冷却後、反応混合物に酢酸エチルを加えた。得られた酢酸エチ  
ル溶液は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃  
縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-  
ヘキサン(2:3, 容積比)溶出部から3-[2-[4-[2-(2-フリル)  
20 -5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]ベンジル]-4-フェニル-5-  
オキサゾリル]プロピオン酸メチル(1.11 g, 収率77%)を無色油状物  
として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ: 2.41(3H, s), 2.64-2.73(2H, m), 3.14-3.23(2H, m), 3.64(3H,  
s), 4.06(2H, s), 4.97(2H, s), 6.50-6.54(1H, m), 6.93-6.99(3H, m),  
25 7.17-7.46(5H, m), 7.52-7.55(1H, m), 7.60-7.66(2H, m)。

## 実施例 6 9

3-[2-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメ  
トキシ]ベンジル]-4-フェニル-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル  
(1.01 g)、水酸化リチウム水和物(255 mg)、テトラヒドロフラン  
30 (6 ml)、水(4 ml)およびメタノール(4 ml)の混合物を室温で1時

間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸(6.1ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮し、3-[2-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]ベンジル]-4-フェニル-5-オキサゾリル]プロピオン酸(881  
5 mg, 収率92%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点74~76°C。

#### 実施例70

(2-クロロ-4-チアゾリル)酢酸エチル(440mg)、4-ヒドロキシチオフエノール(540mg)、炭酸カリウム(591mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(4ml)の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を、希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残留物、4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾール(1.66g)、炭酸カリウム(1.66g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)の  
10 混合物を50°Cで2時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3, 容積比)溶出部から[2-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニルチオ]-4-チアゾリル]酢酸エチル(4  
15 00mg, 収率78%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点95~96°C。

#### 実施例71

(2-メルカプト-4-メチルチアゾール-5-イル)酢酸メチル(455mg)、4-(3-クロロメチル-5-エトキシフェノキシメチル)-5-メ  
25 チル-2-フェニルオキサゾール(800mg)、炭酸カリウム(465mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、2規定塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3, 容積  
30 比)溶出部から[2-[3-エトキシ-5-(5-メチル-2-フェニル-4



ーオキサゾリルメトキシ) ベンジルチオ] - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル] 酢酸メチル (1.02 g, 収率 87%) を油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.39(3H, t, J=7 Hz), 2.33(3H, s), 2.44(3H, s), 3.69(2H, s), 3.72(3H, s), 3.99(2H, q, J=7 Hz), 4.30(2H, s), 4.94(2H, s), 6.45-6.65(3H, m), 7.4-7.5(3H, m), 7.95-8.05(2H, m)。

#### 実施例 7 2

[2 - [3 - エトキシ - 5 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジルチオ] - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル] 酢酸メチル (1.01 g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml)、テトラヒドロフラン (10 ml) およびメタノール (10 ml) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、2 規定塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮して析出する [2 - [3 - エトキシ - 5 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジルチオ] - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル] 酢酸の結晶をろ取した。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶 (910 mg, 93%) を得た。融点 115 - 116°C。

#### 実施例 7 3

(3 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) 酢酸メチル (406 mg)、4 - (4 - クロロメチル - 2 - メトキシフェノキシメチル) - 2 - (2 - フリル) - 5 - メチルオキサゾール (551 mg)、炭酸カリウム (484 mg) および N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を 60°C で 4 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた無色結晶、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) およびメタノール (4 ml) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[3 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] - 3 - メトキシベンジルオキシ] - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] 酢酸 (748 mg, 収率 88%) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結

晶した。融点179~180℃。

#### 実施例74

[3-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-メトキシベンジルオキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-  
5-イル] 酢酸 (400mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (180mg)、WSC (230mg)、モルホリン (100mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、4-[3-  
10-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-メトキシベンジルオキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] アセチルモルホリン (440mg, 収率96%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点132~133℃。

#### 実施例75

[3-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-メトキシベンジルオキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-  
15-イル] 酢酸 (400mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (140mg)、WSC (180mg)、N-メチルピペラジン (100mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (20ml) の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、  
20-飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、1-[3-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-メトキシベンジルオキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] アセチル-4-メチルピペラジン (320mg, 収率68%) を得た。  
25-酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点116~117℃。

#### 実施例76

[3-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-メトキシベンジルオキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-  
30-イル] 酢酸 (400mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (140mg)、WSC (180mg)、N-エチルピペラジン (110mg) お

よびN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、4-エチル-1-[3-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサ

5    ゾリルメトキシ]-3-メトキシベンジルオキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] アセチルピペラジン (350 mg, 収率73%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点112~113°C。

#### 実施例77

10    [3-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-メトキシベンジルオキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル] アセトニトリル (500 mg)、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) およびエタノール (10 ml) の混合物を4時間還流した後、1規定塩酸 (20 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、[3-

15    -[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-メトキシベンジルオキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル] 酢酸 (200 mg, 収率38%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点145~146°C (分解)。

#### 実施例78

20    3-(3-ヒドロキシー-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)プロピオン酸エチル (700 mg)、4-(4-クロロメチル-2-メトキシフェノキシメチル)-5-メチル-2-フェニルオキサゾール (930 mg)、炭酸カリウム (750 mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を60°Cで4時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。

25    残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から、3-[3-[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル] プロピオン酸エチル (1.35 g, 収率

30    88%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 1.23 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.41 (3H, s), 2.53-2.63 (2H, m), 2.89-2.99 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.11 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 5.06 (2H, s), 5.17 (2H, s), 5.70 (1H, s), 6.90-7.08 (3H, m), 7.30-7.50 (8H, m), 7.96-8.05 (2H, m)。

## 5 実施例 79

3-[3-[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオン酸エチル (1.33 g)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびエタノール (5 ml) の混合物を室温で1時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-[3-[3-メトキシ-4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオン酸 (1.17 g, 収率93%) を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点157~158℃。

## 15 実施例 80

3-(3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)プロピオン酸エチル (500 mg)、4-(4-クロロメチルフェノキシメチル)-5-メチル-2-フェニルオキサゾール (600 mg)、炭酸カリウム (530 mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を60℃で4時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から、3-[3-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオン酸エチル (980 mg, 収率95%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$  : 1.23 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.44 (3H, s), 2.52-2.64 (2H, m), 2.87-3.01 (2H, m), 4.12 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 5.01 (2H, s), 5.18 (2H, s), 5.69 (1H, s), 6.96-7.08 (2H, m), 7.30-7.52 (10H, m), 7.98-8.06 (2H, m)。

## 実施例 8 1

3-[3-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオン酸エチル(950mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(4ml)、テトラ  
5 ヒドロフラン(4ml)およびエタノール(4ml)の混合物を室温で1時間かき混ぜた後、1規定塩酸(4ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-[3-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾ  
10 リルメトキシ)ベンジルオキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオン酸(770mg, 収率81%)を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点154~155℃。

## 実施例 8 2

3-(3-ヒドロキシ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)プロピオン酸エチル(460mg)、4-(3-クロロメチルフェノキシメチル)-  
15 5-メチル-2-フェニルオキサゾール(550mg)、炭酸カリウム(350mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物を60℃で4時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, 容  
20 積比)溶出部から、3-[3-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオン酸エチル(850mg, 収率90%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC<sub>3</sub>)δ: 1.23 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.44 (3H, s), 2.54-2.62 (2H, m),  
25 2.91-2.99 (2H, m), 4.12 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.01 (2H, s), 5.23 (2H, s), 5.70 (1H, s), 6.95-7.01 (1H, m), 7.04-7.09 (1H, m), 7.12-7.18 (1H, m), 7.24-7.49 (9H, m), 7.98-8.06 (2H, m)。

## 実施例 8 3

3-[3-[3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシ]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]プロピオン  
30

- 酸エチル (830 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml)、テトラ  
 ヒドロフラン (5 ml) およびエタノール (5 ml) の混合物を室温で2時間  
 かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エ  
 チル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、濃縮した。得られた無色  
 5 結晶をろ取し、3- [3- [3- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾ  
 リルメトキシ) ベンジルオキシ] -1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イ  
 ル] プロピオン酸 (490 mg, 収率62%) を得た。アセトン-イソプロピ  
 ルエーテルから再結晶した。融点137~138°C。

#### 製剤例1 (カプセルの製造)

10	1) 実施例1の化合物	30 mg
	2) 微粉末セルロース	10 mg
	3) 乳糖	19 mg
	4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
	計	60 mg

- 15 1)、2)、3) および4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

#### 製剤例2 (錠剤の製造)

	1) 実施例1の化合物	30 g
	2) 乳糖	50 g
	3) トウモロコシデンプン	15 g
20	4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
	5) ステアリン酸マグネシウム	1 g
	1000錠 計	140 g

- 1)、2)、3) の全量および30 gの4) を水で練合し、真空乾燥後、整  
 粒を行う。この整粒末に14 gの4) および1 gの5) を混合し、打錠機によ  
 25 り打錠する。このようにして、1錠あたり実施例1の化合物30 mgを含有する  
 錠剤1000錠を得る。

#### 産業上の利用可能性

- 本発明化合物は、低毒性であり、例えば糖尿病 (例、1型糖尿病、2型糖尿  
 病、妊娠糖尿病等) の予防・治療剤；高脂血症 (例、高トリグリセライド血症、  
 30 高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症等) の予防・治療剤；イ

ンスリン感受性増強剤；インスリン抵抗性改善剤；耐糖能不全（I G T）の予防・治療剤、および耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤として用いることができる。

また、本発明化合物は、例えば糖尿病性合併症〔例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症等）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害等〕、肥満、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患等）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害（例、脳梗塞、脳卒中）、インスリン抵抗性症候群、シンドローム X、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍（例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌等）、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患（例、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）、肺炎、膵炎、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎等）、内臓肥満症候群、動脈硬化症（例、アテローム性動脈硬化症等）などの予防・治療剤としても用いることができる。

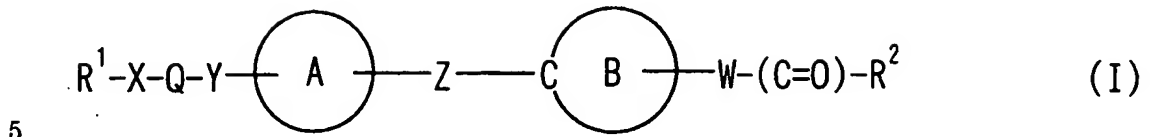
また、本発明化合物は、消化性潰瘍、急性または慢性胃炎、胆道ジスキネジア、胆のう炎等に伴う腹痛、悪心、嘔吐、上腹部不快感などの症状の改善などにも用いることができる。

さらに、本発明化合物は、食欲を調整（亢進または抑制）するため、例えば  
25 痩身、虚食症の治療剤（痩身または虚食症の投与対象における体重増加）または肥満の治療剤として用いることもできる。

本出願は日本で出願された特願 2 0 0 1 - 8 5 5 7 2 を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。また、本明細書において引用された特許および特許出願を含む文献は、引用したことによってその内容の  
30 すべてが開示されたと同程度に本明細書中に組み込まれるものである。

## 請求の範囲

## 1. 一般式



[式中、 $R^1$ は置換されていてもよい5員複素環基を；

Xは結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CR^3(OR^4)-$  または $-NR^5-$  ( $R^3$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、

10  $R^4$ は水素原子または水酸基の保護基を、 $R^5$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す) を；

Qは炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；

Yは結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-CONR^6-$  または $-NR^6CO-$  ( $R^6$ は水素原子または置換されていてもよい炭

15 化水素基を示す) を；

環Aは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；

Zは $-(CH_2)_n-Z^1-$ または $-Z^1-(CH_2)_n-$  ( $n$ は0ないし8の整数を、 $Z^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-CONR^7-$  または $-NR^7CO-$  ( $R^7$ は水素原子または置換されていても

20 よい炭化水素基を示す) を示す) を；

環Bは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい5員複素環を；

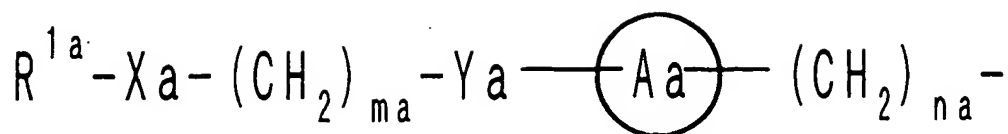
Wは炭素数1ないし20の2価の飽和炭化水素基を；

$R^2$ は $-OR^8$  ( $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または $-NR^9R^{10}$  ( $R^9$ および $R^{10}$ は同一または異なって水素原子、置

25 換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、またはアシル基を示すか、あるいは $R^9$ および $R^{10}$ は結合して隣接する窒素原子と共に、置換されていてもよい環を形成していてもよい) を示す。

ただし、環Bが含窒素5員複素環であるとき、該含窒素5員複素環は、環構成N原子上に式：





(式中、 $R^{1a}$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；

- 5  $Xa$ は結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CR^{2a}(OR^{3a})$ —または $-NR^{4a}-$  ( $R^{2a}$ および $R^{4a}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R^{3a}$ は水素原子または水酸基の保護基を示す)を；

$ma$ は0ないし3の整数を；

- $Ya$ は酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{5a}-$ 、 $-CONR^{5a}-$ または $-NR^{5a}CO-$  ( $R^{5a}$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)を；

環 $Aa$ は1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；

$na$ は1ないし8の整数を示す)で表される置換基を有しない。]で表される化合物またはその塩。

15

2.  $R^2$ が $-OR^8$  ( $R^8$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)または $-NR^9R^{10}$  ( $R^9$ および $R^{10}$ は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、またはアシル基を示すか、あるいは $R^9$ および $R^{10}$ は結合して隣接する窒素原子と共に、環を形成していてもよい)である請求項1記載の化合物。

20

3.  $R^1$ で示される5員複素環基が5員芳香族複素環基である請求項1記載の化合物。

25

4. 5員芳香族複素環基がオキサゾリル、チアゾリルまたはトリアゾリルである請求項3記載の化合物。

5.  $X$ が結合手または $-NR^5-$  ( $R^5$ は水素原子、置換されていてもよい炭

化水素基またはアミノ基の保護基を示す)である請求項1記載の化合物。

6. QがC<sub>1-6</sub>アルキレンまたはC<sub>2-6</sub>アルケニレンである請求項1記載の化合物。

5

7. Yが酸素原子または-NR<sup>6</sup>- (R<sup>6</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)である請求項1記載の化合物。

8. 環Aで示される芳香環がベンゼン環またはピリジン環である請求項1記載  
10 の化合物。

9. nが0ないし3の整数、Z<sup>1</sup>が結合手、酸素原子、硫黄原子、-NR<sup>7</sup>-、  
-CONR<sup>7</sup>-または-NR<sup>7</sup>CO- (R<sup>7</sup>は水素原子または置換されていても  
よい炭化水素基を示す)である請求項1記載の化合物。

15

10. 環Bが1ないし3個の置換基をさらに有していてもよいピラゾール環、  
オキサゾール環またはチアゾール環である請求項1記載の化合物。

11. Wが炭素数1ないし6の2価の飽和炭化水素基である請求項1記載の化  
20 合物。

12. R<sup>2</sup>が-OR<sup>8</sup> (R<sup>8</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基  
を示す)である請求項1記載の化合物。

13. 環Bがさらに有していてもよい置換基が炭化水素基である請求項1記載  
25 の化合物。

14. [1-メチル-3-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾ  
リルメトキシ)ベンジルオキシ]-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸、

30 [1-メチル-3-[6-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメ

- トキシ) - 3 - ビリジルメトキシ] - 1 H - ビラゾール - 4 - イル] 酢酸、  
[1 - メチル - 3 - [6 - (2 - フェニル - 4 - チアゾリルメトキシ) - 3 -  
ビリジルメトキシ] - 1 H - ビラゾール - 4 - イル] 酢酸、  
[1 - ベンジル - 3 - [6 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル  
5 メトキシ) - 3 - ビリジルメトキシ] - 1 H - ビラゾール - 4 - イル] 酢酸、  
[3 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベン  
ジルオキシ] - 1 - フェニル - 1 H - ビラゾール - 4 - イル] 酢酸、  
[3 - [6 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) - 3  
- ビリジルメトキシ] - 1 - フェニル - 1 H - ビラゾール - 4 - イル] 酢酸、  
10 3 - [3 - [3 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾ  
リルメトキシ) ベンジルオキシ] - 1 - フェニル - 1 H - ビラゾール - 5 - イ  
ル] プロピオン酸、  
3 - [3 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ)  
ベンジルオキシ] - 1 - フェニル - 1 H - ビラゾール - 5 - イル] プロピオン  
15 酸、または  
3 - [3 - [3 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ)  
ベンジルオキシ] - 1 - フェニル - 1 H - ビラゾール - 5 - イル] プロピオン  
酸である請求項 1 記載の化合物。
- 20 15. 請求項 1 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。
16. 請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有し  
てなる医薬組成物。
- 25 17. 糖尿病の予防・治療剤である請求項 16 記載の医薬組成物。
18. 高脂血症の予防・治療剤である請求項 16 記載の医薬組成物。
19. 耐糖能不全の予防・治療剤である請求項 16 記載の医薬組成物。

20. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるレチノイド関連受容体機能調節剤。

21. ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体リガンドである請求項20記載の  
5 剤。

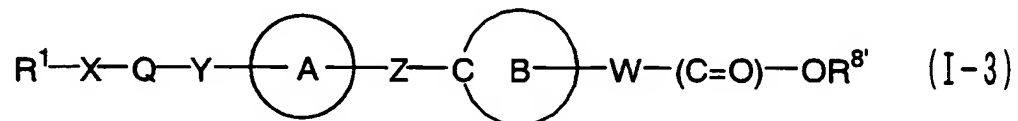
22. レチノイドX受容体リガンドである請求項20記載の剤。

23. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるインスリン抵抗性改善剤。  
10

24. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病の予防または治療方法。  
15

25. 糖尿病の予防・治療剤を製造するための、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

26. 一般式  
20



[式中、

$R^1$ は置換されていてもよい5員複素環基を、

Xは結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CR^3(OR^4)-$

25 または $-NR^5-$  ( $R^3$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、 $R^4$ は水素原子または水酸基の保護基を、 $R^5$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアミノ基の保護基を示す) を；

Qは炭素数1ないし20の2価の炭化水素基を；

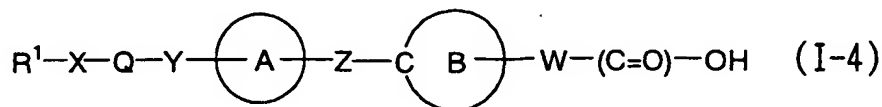
Yは結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{CONR}^6-$ または $-\text{NR}^6\text{CO}-$  ( $\text{R}^6$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を;

環Aは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を;

- 5 Zは $-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}^1-$ または $-\text{Z}^1-(\text{CH}_2)_n-$  ( $n$ は0ないし8の整数を、 $\text{Z}^1$ は結合手、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^7-$ 、 $-\text{CONR}^7-$ または $-\text{NR}^7\text{CO}-$  ( $\text{R}^7$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) を示す) を;

環Bは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい5員複素環を;

- 10 Wは炭素数1ないし20の2価の飽和炭化水素基を;  
 $\text{R}^{8'}$ は置換されていてもよい炭化水素基を示す。] で表される化合物またはその塩を加水分解反応に付すことを特徴とする、一般式



- 15 [式中の記号は前記と同意義を示す。]  
 で表される化合物またはその塩の製造方法。

(

C

## SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> 5-Membered Heterocyclic Alkanoic Acid Derivatives

<130> 09468

<150> JP 2001-85572

<151> 2001-03-23

<160> 10

<210> 1

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

aacggtacct cagccatgga gcagcctcag gagg 34

<210> 2

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 2

taagtcgacc cgtagtagaca tgccttgta gatc 34

<210> 3

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



<400> 3

ttagaattcg acatggacac caaacatttc ctg 33

<210> 4

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 4

cccctcgagc taagtcattt ggtcggcgcc etc 33

<210> 5

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 5

tcgacagggg accaggacaa aggtcacgtt cgggag 36

<210> 6

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 6

tcgactcccg aacgtgacct ttgtcctggt cccctg 36

<210> 7

<211> 28

<212> DNA

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 7

cccagatctc cccagcgtct tgcattg 28

<210> 8

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 8

tcaccatggt caagctttta agcgggtc 28

<210> 9

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 9

gtgggtaccg aaatgaccat ggttgacaca gag 33

<210> 10

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 10

ggggtcgacc aggactctct gctagtacaa gtc 33

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02741

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D263/32, 263/34, 413/12, 413/14, 417/12, A61K31/421,  
31/422, 31/427, 31/4439, 31/4709, 31/5377, A61P3/06, 3/10,  
43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D261/00-261/20, 263/00-263/62, 275/00-275/06,  
277/00-277/84, 413/00-413/14, 417/00-417/14, A61K31/00-  
31/80, A61P1/00-43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/17994 A1 (Glaxo Group Ltd.), 15 March, 2001 (15.03.01), Claims; examples & AU 200071153 A	1-23, 25, 26
Y	EP 1067109 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 January, 2001 (10.01.01), Claims; examples & WO 99/46232 A1 & AU 9932759 A & KR 2001034586 A	1-23, 25, 26
Y	WO 96/13264 A1 (Eli Lilly and Co.), 09 May, 1996 (09.05.96), Claims; examples & JP 10-508030 A & EP 789570 A1 & US 5641796 A & AU 9539719 A	1-23, 25, 26

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
23 May, 2002 (23.05.02)

Date of mailing of the international search report  
04 June, 2002 (04.06.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02741

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/08002 A1 (Glaxo Group Ltd.), 17 February, 2000 (17.02.00), Claims; examples & EP 1102757 A1 & AU 9957310 A & NO 200100628 A & CZ 200100490 A3 & BR 9912866 A & SK 200200196 A3 & CN 1321152 A & KR 2001085340 A & HU 200103469 A2	1-23,25,26
Y	EP 710659 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 08 May, 1996 (08.05.96), Claims; examples & JP 9-194467 A & JP 9-124623 A & US 5932601 A & AU 9536607 A & NO 9504369 A & FI 9505235 A & CA 2161944 A & ZA 9509204 A & BR 9505051 A & CN 1129698 A	1-23,25,26
Y	JP 7-53555 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 28 February, 1995 (28.02.95), Claims; examples & EP 629624 A & US 5591862 A & CA 2125549 A & ZA 9408919 A & AU 9477684 A & NO 9404386 A & FI 94053314 A & CN 1124246 A	1-23,25,26
Y	EP 612743 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 31 August, 1994 (31.08.94), Claims; examples & JP 7-101945 A & JP 7-165735 A & JP 2000-191651 A & JP 2000-212174 A & EP 612743 A1 & US 5665748 A & US 5972970 A & US 6147099 A & AU 9455158 A & NO 9400610 A & CA 2116387 A & FI 9400904 A & ZA 9401321 A & CN 1098411 A	1-23,25,26
Y	WO 00/64876 A1 (Aventis Pharmaceuticals Products Inc.), 02 November, 2000 (02.11.00), Claims & AU 200048070 A & EP 1177176 A1 & NO 200105226 A & BR 200010126 A & CZ 200103834 A3	1-23,25,26
Y	WO 99/58510 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 18 November, 1999 (18.11.99), Claims; & JP 2000-34266 A & JP 2000-198772 A & EP 1077957 A1 & US 6251926 B1 & AU 9936297 A & BR 9910371 A & NO 200005531 A & CZ 200004104 A3 & ZA 200006121 A & SK 200001641 A3 & CN 1300285 A & KR 2001021523 A & HU 200103714 A2 & MX 2000010576 A1	1-23,25,26

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02741

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/01679 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 13 January, 2000 (13.01.00), & EP 1177176 A1 & AU 200048070 A & NO 200105266 A & BR 200010126 A & CZ 200103834 A3	1-23,25,26
P, Y	WO 01/21602 A1 (Bristol-Myers Squibb Co.), 29 March, 2001 (29.03.01), Claims; examples & AU 2020075935 A	1-23,25,26
P, A	WO 01/38325 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 31 May, 2001 (31.05.01), & JP 2001-226350 A & AU 200113031 A	1-23,25,26

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02741

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 24

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 24 pertains to a method for treatment of the human body by therapy.  
(Article 17(2)(a)(i) of the PCT; Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
(see extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

The subject matters of claims 1-13 and 26 pertain to compounds represented by the formula (I) and a process for producing the compounds. The formula (I) involves an extremely large number of compounds because substituents are shown alternatively. The only technical feature common to the compounds is the alkanolic acid moiety in the chemical structure.

However, compounds having an alkanolic acid structure are known as a remedy for diabetes, etc. (see, e.g., WO 00/64876 A1). It cannot hence be said that those compounds and the process for producing the compounds are so linked, on the basis of that structure, as to form a single general inventive concept.

The subject matters of claims 15-23 and 25 pertain to a prodrug of any of the compounds or a medicinal composition containing any of the compounds as the active ingredient. However, functions of these also are described in the document cited above. Consequently, the same applies to claims 15-23 and 25.

Therefore, the subject matters do not comply with the requirement of unity of invention.

With Respect to Scope of Search

The compounds of this invention, which are represented by the formula (I) given in claim 1, are an extremely large number of compounds. However, the compounds which are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT and are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT are limited to extremely small part of those compounds.

Consequently, a search was made with respect to only the part which is specifically disclosed in and is supported by the description, i.e., the compounds in the following range.

R<sup>1</sup>-X-Q-Y-: 4-oxazolylalkoxy or 4-thiazolylalkoxy substituted by phenyl or 2-furyl in the 2-position and optionally substituted in other positions

ring A: phenyl ring, pyridine ring, or isoxazole ring (provided that the isoxazole ring is limited to one substituted by the group R<sup>1</sup>-X-Q-Y- in the 3-position)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D263/32, 263/34, 413/12, 413/14, 417/12, A61K31/421, 31/422, 31/427, 31/4439, 31/4709, 31/5377, A61P3/06, 3/10, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D261/00-261/20, 263/00-263/62, 275/00-275/06, 277/00-277/84, 413/00-413/14, 417/00-417/14, A61K31/00-31/80, A61P1/00-43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 01/17994 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 2001.03.15, 特許請求の範囲, 実施例 & AU 200071153 A	1-23, 25, 26
Y	EP 1067109 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2001.01.10, 特許請求の範囲, 実施例 & WO 99/46232 A1 & AU 9932759 A & KR 2001034586 A	1-23, 25, 26
Y	WO 96/13264 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 1996.05.09, 特許請求の範囲, 実施例 & JP 10-508030 A & EP 789570 A1 & US 5641796 A & AU 9539719 A	1-23, 25, 26

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23.05.02

国際調査報告の発送日

04.06.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

荒木 英 則

4C

9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 00/08002 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 2000. 02. 17, 特許請求の範囲, 実施例 & EP 1102757 A1 & AU 9957310 A & NO 200100628 A & CZ 200100490 A3 & BR 9912866 A & SK 200200196 A3 & CN 1321152 A & KR 2001085340 A & HU 200103469 A2	1-23, 25, 26
Y	EP 710659 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1996. 05. 08, 特許請求の範囲, 実施例 & JP 9-194467 A & JP 9-124623 A & US 5932601 A & AU 9536607 A & NO 9504369 A & FI 9505235 A & CA 2161944 A & ZA 9509204 A & BR 9505051 A & CN 1129698 A	1-23, 25, 26
Y	JP 7-53555 A (武田薬品工業株式会社) 1995. 02. 28, 特許請求の範囲, 実施例 & EP 629624 A1 & US 5591862 A & CA 2125549 A & ZA 9408919 A & AU 9477684 A & NO 9404386 A & FI 94053314 A & CN 1124246 A	1-23, 25, 26
Y	EP 612743 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1994. 08. 31, 特許請求の範囲, 実施例 & JP 7-101945 A & JP 7-165735 A & JP 2000-191651 A & JP 2000-212174 A & EP 612743 A1 & US 5665748 A & US 5972970 A & US 6147099 A & AU 9455158 A & NO 9400610 A & CA 2116387 A & FI 9400904 A & ZA 9401321 A & CN 1098411 A	1-23, 25, 26
Y	WO 00/64876 A1 (AVENTIS PHARMACEUTICALS PRODUCTS INC.) 2000. 11. 02, 特許請求の範囲 & AU 200048070 A & EP 1177176 A1 & NO 200105226 A & BR 200010126 A & CZ 200103834 A3	1-23, 25, 26
Y	WO 99/58510 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1999. 11. 18, 特許請求の範囲 & JP 2000-34266 A & JP 2000-198772 A & EP 1077957 A1 & US 6251926 B1 & AU 9936297 A & BR 9910371 A & NO 200005531 A & CZ 200004104 A3 & ZA 200006121 A & SK 200001641 A3 & CN 1300285 A & KR 2001021523 A & HU 200103714 A2 & MX 2000010576 A1	1-23, 25, 26
A	WO 00/01679 A1 (武田薬品工業株式会社) 2000. 01. 13, & EP 1177176 A1 & AU 200048070 A & NO 200105266 A & BR 200010126 A & CZ 200103834 A3	1-23, 25, 26
P Y	WO 01/21602 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2001. 03. 29, 特許請求の範囲, 実施例 & AU 2020075935 A	1-23, 25, 26
P A	WO 01/38325 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 2001. 05. 31, & JP 2001-226350 A & AU 200113031 A	1-23, 25, 26

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 24 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲24に係る発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。  
(PCT 17条(2)(a)(i)、PCT規則39.1(iv))

2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

(別紙参照のこと。)

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 第II欄の続き

請求の範囲1-13及び26に係る発明は、式(I)で表される化合物及びその製造方法に関するものであるが、その置換基が択一的に記載されており、非常に多数の化合物群が包含されている。ここで、上記化合物群に共通する技術的特徴とはわずかに化学構造におけるアルカン酸部分のみである。

しかし、糖尿病等の治療剤としてアルカン酸構造を有する化合物は公知のものであり（例えばWO 00/64876 A1を参照のこと。）、かかる構造をもって上記化合物群及びその製造方法が単一の一般的発明概念を形成するように連関しているということとはできない。

また、請求項15-23及び25に係る発明は、上記化合物のプロドラッグ又は該化合物を有効成分として含有する医薬組成物に関するものであるが、上述の文献にはこれらの作用についても記載されているから、同様である。

従って、上記各発明は発明の単一性を有さないものである。

## 調査の範囲について

本願発明に係る化合物は請求の範囲1の式(I)で表されるものであるが、これは非常に多数の化合物群が包含されている。しかし、PCT5条に規定されるように開示され、またPCT6条に規定されるように明細書に裏付けられているものは、上記化合物群のうちごくわずかのものにすぎない。

従って、調査は明細書に具体的に開示されかつ裏付けられている部分である、下記の範囲に特に限定して行った。

R<sup>1</sup>-X-Q-Y-：2位がフェニル基又は2-フリル基で置換され、他の部分は置換されてもよい、4-オキサゾリル基アルコキシ又は4-チアゾリルアルコキシ基

環A：フェニル環、ピリジン環又はイソキサゾール環（但し、イソキサゾール環は3位がR<sup>1</sup>-X-Q-Y-基で置換されたものに限る。）

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**